L.A. NIKOLAEV

PRINCIPES DE LA CHIMIE PHYSIQUE DES PROCESSUS BIOLOGIQUES

L.A. NIKOLAEV

PRINCIPES DE LA CHIMIE PHYSIQUE DES PROCESSUS BIOLOGIQUES

INTRODUCTION

La notion de « système », quand il s'agit d'objets biologiques, est l'une des plus complexes. La physique statistique a ordinairement affaire à des systèmes de particules interagissant faiblement, dont les propriétés, d'un nombre limité, sont exactement connues ou postulées en sorte que les hypothèses que l'on peut faire ne conduisent pas à des malentendus.

La statistique quantique est construite en tenant compte de lois quantiques spécifiques, mais là non plus la nature des éléments formant un système ne soulève pas de doutes.

Or, si nous considérons ce problème sans nous limiter ni par la dimension des particules (« unités statistiques ») ni par le caractère et l'intensité de leur interaction, la notion de « système » perd sa clarté. L'atmosphère avec les nuages qui y voguent est un système. Peut-on considérer des nuages isolés comme les éléments du système ou faut-il prendre en considération que les nuages sont composés de gouttes d'eau et regarder les gouttes comme des éléments ? Mais les gouttes à leur tour sont formées de molécules d'eau ; peut-être est-ce aux molécules qu'il faut accorder sa prédilection dans le choix des éléments ?

Tout d'abord, la réponse à cette question semble claire. Le choix dépend du caractère du problème qu'il s'agit de résoudre. Le météorologiste, préoccupé de la propagation d'un cyclone, choisira peut-être les nuages ; le spécialiste en aérosols s'intéressera au comportement des gouttelettes. En réalité, il peut se faire que les systèmes choisis par des méthodes différentes interagissent l'un avec l'autre et que dans les lois, typiques de l'une des méthodes, viennent s'ingérer des lois décrivant l'autre méthode, si bien que leur étude isolée devienne alors impossible.

Certes, on peut supposer que, dans certaines limites, les éléments d'un système donné ne varient pas et analyser seulement le comportement de leur ensemble. Mais c'est justement dans les systèmes biologiques que cette entreprise ne mène à rien, c'est comme si on essayait de décrire le mouvement d'un leucocyte au moyen de l'équation d'état d'un gaz, supposition faite que le leucocyte et tout son entourage restent invariables. Dans les objets biologiques, il est impossible de choisir avec certitude les éléments d'un système, car

on ne peut séparer les propriétés de l'élément des propriétés de toute la collectivité.

Ceci signifie que si l'on a des éléments A, B, C, etc., interagissant faiblement, on peut considérer comme système les ensembles A, B, C . . . isolés de façon analogue aux atomes de gaz inertes. Si leur interaction est forte, il conviendra d'appeler système l'ensemble — A — B — C — (où les tirets indiquent une forte liaison). Plusieurs systèmes complexes de ce genre peuvent être interprétés comme constitués de groupes isolés ou bien comme un seul système lié. La difficulté réside dans ce fait que, dans le cas général, ni la solidité de la liaison, ni sa nature ne déterminent le degré d'influence d'une partie du système sur l'autre. Même des parties du système séparées dans l'espace (isolées macroscopiquement) sont capables d'influer l'une sur l'autre d'une multitude de moyens divers. Le degré de cette influence est parfois si considérable qu'il est alors impossible de regarder comme réellement indépendants les éléments du système paraissant indépendants. L'énergie de liaison ne correspond pas alors au rôle joué par cette liaison dans l'unification des éléments en une structure plus complexe.

On parvient à découvrir, dans la nature inerte et dans la nature vivante, une multitude d'exemples de liens réels entre de nombreux objets. Les abeilles dans la ruche sont reliées en un système intégré, les liaisons étant réalisées à un degré déterminé par des substances spécifiques dont l'odeur stimule les actions. L'énergie dépensée pour cette liaison est ici infime. Elle est probablement insaisissablement petite dans les cas où la liaison est réalisée au moyen d'impressions visuelles.

Cependant, on ne saurait, par exemple, considérer une nuée de moustiques comme un gaz parfait (en particulier, dans un tel ensemble d'exemplaires, il n'y a, pour ainsi dire, pas de collisions). Le comportement de la nuée est fonction de sa relation avec les facteurs du milieu ambiant, mais il dépend incontestablement aussi de l'état des systèmes moléculaires des insectes et, par conséquent, il faut considérer ces systèmes: leurs propriétés ne sont nullement semblables à celles d'un gaz parfait et on ne saurait les soumettre à une analyse statistique simple.

Par conséquent, la notion d'exemplaire en tant que certaine unité statistique élémentaire finit par s'estomper. Il faut alors considérer des ensembles d'objets macroscopiques dont le comportement dépend non seulement de leurs interactions, mais aussi de l'état de certains « sous-systèmes » de structure encore plus compliquée que les macrosystèmes et se trouvant déjà au niveau presque moléculaire ou même moléculaire. Néanmoins, il ne faut pas étendre la notion d'organisme à n'importe quelle population. Malgré les traits de ressemblance frappante entre, par exemple, une famille d'abeilles et un organisme, ce n'est pourtant pas la même chose, et certains traits de « statisticité » dans le comportement d'un essaim d'abeilles sont en corrélation avec l'action de facteurs organisants,

les mécanismes moléculaires servant à maintenir le niveau d'organisation.

Que peut-on simplifier ici sans perdre quelque chaînon important, on ne sait encore. Probablement que, d'une façon générale, on ne puisse rien simplifier. L'hypothèse habituellement admise que, durant un très petit laps de temps, le système peut être considéré comme statique signifie renoncer à tenir compte des lois de l'évolution et du comportement des systèmes dynamiques. Cette hypothèse est en réalité non valable.

Une tentative raisonnable sera de définir le système étudié comme une partie du monde qui nous entoure, envers laquelle nous disposons de moyens permettant de faire des pronostics sur les changements du système dans le temps. Pour l'instant, cette définition n'est, elle non plus, pas suffisamment complète. Son mérite est qu'elle embrasse les systèmes dynamiques et statiques et ne contredit pas les définitions thermodynamiques (pour des parties du monde isolées on connaît la fonction thermodynamique dont la variation permet de faire des pronostics). Le défaut, c'est que s'il s'agit d'une fonction de distribution, la nature des grandeurs définies par la fonction n'est pas claire. Mais si l'on admet que ce sont d'habituelles coordonnées et impulsions de molécules ou même fragments de molécules (dans les chaînes polymères), on parvient à cette importante conclusion que les limites des systèmes vivants sont, en même temps, les limites des domaines à fonctions de distribution tout à fait différentes.

Doit-on admettre qu'une collectivité d'organismes (nuée de moustiques) est décrite par sa propre fonction de distribution? Les exemplaires seront alors des organismes entiers et les grandeurs dont on étudie la distribution, les coordonnées de leurs centres de gravité. Il faut répondre à cette question par l'affirmative si la fonction trouvée permet de prévoir le comportement de la collectivité dans des conditions où l'état d'un exemplaire ne varie pas notablement. Dans ce cas également, on pourra trouver les limites du système par la différence des fonctions de distribution. Remarquons que, si les moustiques mouraient, très rapidement les fonctions de distribution seraient partout les mêmes (maxwelliennes) et les systèmes fusionneraient en un seul système commun.

Faisons encore un pas dans la voie de l'élargissement des limites des objets qui sont reliés entre eux et doivent entrer dans un même système. Prenons en considération le milieu où se trouvent les organismes. Cette question a si souvent été débattue à partir de positions philosophiques, particulières et générales, qu'il n'est pas nécessaire de souligner le principe connu de l'unité de l'organisme et de son milieu. L'existence de l'organisme est toujours déterminée par le milieu et toute cellule de l'organisme n'existe que pour autant que le milieu qui l'entoure reste plus ou moins constant. Toutefois, au cours des dernières années, le nombre des facteurs agissant nettement sur les formes de la vie s'est accru : il a

fallu leur ajouter les champs électrique et magnétique, diverses radiations et même le champ gravitationnel.

Les balances existant entre les organismes vivants de diverses espèces et les phénomènes de la nature inerte constituent des difficultés de plus pour la délimitation d'un système individuel et indépendant.

Malgré toutes ces difficultés, on peut fort bien définir un milieu privé de vie et, par conséquent, en étudier les lois générales. D'un autre côté, les systèmes biologiques ou leur ensemble représentent un objet suffisamment défini. C'est pourquoi l'orientation rationnelle et, probablement, la plus intéressante de la recherche consiste à analyser les propriétés du système englobant comme un tout la nature inerte et la nature vivante.

Le problème central de l'analyse est d'élucider les causes et conditions du développement de structures dynamiques conduisant à la biogénèse et, par la suite déjà, à l'évolution biologique.

La comparaison de la nature inerte aux formes de la vie permet de remarquer une tendance à la variation du caractère des évolutions dans un système ouvert renfermant des formes de la vie, une tendance à réprimer le rôle des interactions paramétriques aux dépens du développement des interactions codées. C'est précisément cette idée qui est à la base de l'exposé qui va suivre.

PREMIÈRE PARTIE

LE MILIEU DANS LEQUEL EST APPARUE LA VIE

CHAPITRE PREMIER

LOIS GÉNÉRALES DE L'ÉQUILIBRE. THERMODYNAMIQUE

La thermodynamique décrit les états d'équilibre de grands ensembles de particules, mais historiquement la chose s'est constituée de façon telle que les « principes » de la thermodynamique ont été formulés avant qu'on eût élucidé le tableau atomique et moléculaire de la structure de la matière. Aussi peut-on exposer les lois thermodynamiques sans recourir à la représentation du caractère discret des systèmes étudiés. Cependant, le désir d'appréhender le sens physique profond des grands « principes » a conduit à de fructueuses tentatives de rattacher leur contenu aux idées des propriétés statistiques des systèmes moléculaires, c'est-à-dire au développement de la mécanique statistique et de la thermodynamique.

Les méthodes statistiques permettent d'obtenir l'équipartition de Maxwell-Boltzmann, indépendamment des particularités des particules reflétant leurs interactions intermoléculaires. La notion d'entropie reçoit, de ce fait, un éclaircissement nouveau et le théorème de Liouville décrit la loi de l'évolution temporelle du système. Ce qui reste non étudié, c'est la question du mouvement même vers l'équilibre. En substance, la mécanique statistique ne peut décider si le système est capable de se trouver ou non dans un état d'équilibre [1] *: l'investigation des états et des processus non équilibrés dans des systèmes non équilibrés a fait l'objet de l'étude de la thermodynamique des transformations irréversibles, étude qui a été très fructueuse ces dernières années.

---

* Les numéros mis entre crochets renvoient à la bibliographie placée à la fin de chaque partie. (*N.d.R.*)

Les différents coefficients rencontrés dans les théorèmes fondamentaux de la thermodynamique des systèmes non équilibrés et de la cinétique physique reflètent les propriétés spécifiques des molécules et le caractère des interactions intermoléculaires. On a vu ici se répéter, en partie, l'histoire de la thermodynamique classique. La théorie générale des flux et forces et les lois phénoménologiques trouvées pour les coefficients des équations linéaires reliant flux et forces ont d'abord été formulées indépendamment de la structure moléculaire des systèmes, par la suite elles ont reçu leur validation statistico-mécanique.

Le problème central de la théorie de la biogénèse est la question de savoir laquelle des conceptions — celle purement mécanique, thermodynamique, statistique ou celle de la mécanique statistique non équilibrée — permet de prévoir la formation de systèmes rappelant, ne serait-ce qu'en partie, des systèmes vivants.

Nous commencerons par la tentative d'élucider ce que peut donner, sous ce rapport, une des sciences les plus parfaites, la thermodynamique classique. De toutes les autres branches des sciences physiques, la thermodynamique classique se distingue par le fait qu'elle définit assez exactement les objets dont elle s'occupe et qu'elle présente des lois embrassant d'immenses données expérimentales — les lois fondamentales de la Nature. Un autre mérite de cette science, c'est qu'elle montre fort bien jusqu'où s'étendent les possibilités de prévoir le comportement de tel ou tel système. Malheureusement, les objets biologiques se trouvent hors de ces limites, bien que pour eux également les principes de la thermodynamique soient entièrement justes.

Les propriétés macroscopiques des systèmes équilibrés et isolés font l'objet des recherches en thermodynamique. On suppose possible d'isoler le système du monde environnant par des cloisons adiabatiques ou dynamiques. Ceci impose des restrictions déterminées très simples aux rapports entre le système et le monde. Les cloisons adiabatiques excluent l'échange tant de masse que d'énergie, c'est-à-dire que l'énergie du système reste constante (systèmes isolés), et les cloisons diathermiques excluent l'échange de masse, mais maintiennent la possibilité d'un échange d'énergie (systèmes fermés selon Prigogine). Si les deux formes d'échange sont possibles, les systèmes sont « ouverts » (ces systèmes ne sont pas envisagés en thermodynamique).

Supposons que nous ne sachions rien encore des atomes et molécules, mais que nous ayons un grand nombre d'observations sur des variables macroscopiques: volume, pression, température, masse, etc., et concentrons notre attention sur des systèmes isolés. L'expérience montre qu'il existe une fonction d'état telle que la différence de ses valeurs assignées aux états initial et final soit égale au travail mécanique accompli. On appelle cette fonction énergie interne, et la thermodynamique ne peut rien dire ni de la valeur absolue de cette énergie, ni des moyens de la calculer. Le premier principe de la

thermodynamique consiste à affirmer qu'il existe une telle fonction d'état.

Le deuxième principe de la thermodynamique résulte d'une généralisation de données expérimentales. Il exige l'introduction d'une autre fonction d'état appelée l'entropie. Dans un système fermé (à température uniforme) la fonction d'état S sera pour les transformations réversibles

$$dS = \frac{dQ}{T},$$

et pour les transformations irréversibles

$$dS > \frac{dQ}{T}. \tag{I,1}$$

La différence entre le premier et le deuxième membre de l'inégalité (I,1) peut être représentée comme le quotient de la chaleur par la température absolue:

$$dS - \frac{dQ}{T} = \frac{dQ'}{T}, \tag{I,2}$$

où dQ' est ce qu'on appelle la chaleur non compensée. Il est évident que si la chaleur non compensée est nulle, la transformation est réversible; pour une valeur finie de la chaleur non compensée, la transformation est irréversible. Une transformation réversible peut s'effectuer en sens direct et en sens inverse, toutes les variables d'état passant alors dans la transformation inverse par les mêmes valeurs que dans la transformation directe, mais dans l'ordre inverse. En sens inverse, il y a de plus échange de substance, de chaleur et de travail avec le monde environnant. Le tableau représente un film se déroulant à tour de rôle dans l'ordre normal et inverse.

Dans les conditions réelles, les transformations sont plus ou moins irréversibles et la transformation réversible décrite n'est que la limite de transformations réelles quand dQ' tend vers zéro.

I. Prigogine [2, 3], estimant que le terme de « chaleur non compensée » n'est pas heureux, a souligné que la chaleur non compensée dQ' est dégagée par suite du déroulement de transformations irréversibles *à l'intérieur du système même* et dQ par un échange d'énergie avec le milieu ambiant. Comme l'entropie du système peut être modifiée par son transfert à travers la surface de séparation entre le système envisagé et le monde extérieur et par des transformations irréversibles internes, il faut écrire

$$dS = d_eS + d_iS, \tag{I,3}$$

où l'indice e se rapporte à l'entropie échangée, i à l'entropie formée dans le système même. La chaleur non compensée divisée par la température absolue T donne la valeur de la production d'entropie dans le système. Pour un système isolé (c'est-à-dire n'échangeant avec le milieu ni masse ni énergie) le premier terme du second membre devient nul et, par conséquent, dans un tel système l'entropie augmente avec le temps.

En cherchant à élucider ce que l'analyse thermodynamique

apporte à la résolution des problèmes biologiques fondamentaux, nous devons nous tourner vers la question des restrictions et des hypothèses admissibles, typiques en thermodynamique. C'est justement là que se trouve la clé permettant de comprendre les causes de la valeur pronostique relativement faible des postulats de la thermodynamique, quand il s'agit de phénomènes biologiques.

La thermodynamique isole ses systèmes, supposant par là que, tôt ou tard, un système isolé se mettra en équilibre et restera dans cet état pour un temps indéfiniment long.

Dans leur livre *Lehrbuch der Thermostatik* Van der Waals et Kohnstamm [4] remarquaient qu'il faut considérer pour le moins douteux que tous les systèmes matériels isolés au moyen de cloisons rigides et étanches (pour la matière pondérable) parviennent en un temps fini à un état stationnaire. Ils notaient que pour le système dénommé Vie, ce qui est caractéristique, c'est l'absence d'état stationnaire et soulignaient que pour les « systèmes morts », objet de leur étude, il est nécessaire également d'admettre la possibilité de construire de telles cloisons. C'est pourquoi le problème de l'« isolement du système » n'est pas simple du tout.

A l'état d'équilibre, l'entropie d'un système isolé atteint sa valeur maximale. L'existence de cette valeur et la possibilité de l'atteindre au bout d'un laps de temps fini, après que le système s'est déplacé de son équilibre, doivent être également admises comme axiomes. Des états métastables d'une stabilité relative et restant ainsi un temps indéfini peuvent avoir lieu. La thermodynamique n'est pas en état de fournir des pronostics sur les vitesses de passage, étant donné que la notion de temps ne figure pas dans la thermodynamique classique. Van der Waals a indiqué qu'il peut y avoir des états labiles avec une valeur d'entropie minimale en des points déterminés et des états pour lesquels, d'une façon générale, de petites variations du système ne modifient pas l'entropie. Ainsi sont les choses dans la thermodynamique même.

Passons aux objets biologiques. Ici, des difficultés de principe surgissent. Dans l'étude de systèmes biologiques c'est un problème éminemment sérieux que de définir exactement les limites du système, c'est-à-dire de définir les critères de son « isolement » *.

On ne saurait traiter les systèmes biologiques comme isolés; de par leur essence même, ce sont des systèmes ouverts.

La nécessité de considérer les formes de la vie comme des systèmes

* Le deuxième principe de la thermodynamique pour les systèmes isolés établit l'existence d'une fonction d'état, l'entropie, qui s'accroît en raison de transformations irréversibles. Mais pour les systèmes ouverts, l'existence d'une telle fonction et, par conséquent, sa croissance dans une mutation irréversible, demandent un complément d'argumentation. I. Prigogine considère un certain système (I) situé à l'intérieur d'un autre système plus grand (II) et il regarde comme isolé le système total formé par les parties (I) et (II). Puis il postule les inégalités $d_iS_I \geqslant 0$ et $d_iS_{II} \geqslant 0$, c'est-à-dire il suppose que des transformations irréversibles à l'intérieur des parties I et II *interagissantes* font augmenter leur entropie.

ouverts attire l'attention sur la question des rapports milieu-organismes. On a très souvent souligné l'importance et la signification philosophique de ce problème. Les données expérimentales de ces dernières années montrent cependant que l'on ne l'apprécie pas dans toute sa profondeur. On découvre chaque année toujours plus de faits obligeant à parler de connexions entre le vivant et l'inerte dans une mesure qui aurait paru, naguère encore, invraisemblable.

Le champ gravitationnel détermine la dynamique des échanges calciques dans les organismes. Le champ magnétique exerce une si forte influence que si l'on isole l'homme du champ magnétique de la Terre, cela peut causer des troubles morbides; la statistique médicale montre que les perturbations de l'activité solaire entraînent une augmentation des troubles cardio-vasculaires et des dérèglements dans le système de la coagulation du sang et ainsi de suite. Plus complexe encore est le tableau des relations entre les processus stables dans les populations et les états « normaux » stables de la nature « inerte » [5].

Le développement de tout végétal est en rapport avec les phénomènes solaires, mais on découvre aussi, dans les limites de la Terre, des connexions entre le développement de certaines espèces d'êtres vivants et les particularités de points de la surface écartés l'un de l'autre. Les faits surprenants des migrations des anguilles, des pérégrinations des oiseaux montrent qu'il est parfaitement opportun de considérer une certaine partie très vaste de l'espace et l'être vivant qui s'y trouve comme un système unique. Les dimensions de tels systèmes sont inconnues. Si l'on se borne à la vie sur la Terre et aux processus sur le Soleil (ce qui est, d'ailleurs, arbitraire), les dimensions du système dépassent approximativement de 10^{30} fois la dimension du système biologique qui nous intéresse.

Apparemment, l'isolement n'est pas le procédé méthodique indiqué dans le cas envisagé. Désireux de simplifier le problème, on recourt ordinairement à l'idéalisation. D'une façon générale, il n'y a pas de raison de renoncer à ce procédé éprouvé, mais il faut réfléchir à l'idéalisation qui convient précisément pour les systèmes biologiques apparus dans un certain milieu, à ce qu'on peut simplifier sans laisser échapper quelque chose de substantiel dans le problème de la vie.

On ne saurait méconnaître l'instabilité évidente des systèmes appelés vivants.

En thermodynamique classique, on connaît des états métastables, c'est-à-dire des états relativement stables. Une question reste alors toujours ouverte, celle de savoir ce qui se produit dans de très petites parties d'un tel système. On peut supposer que l'équilibre métastable donné est réalisé aussi pour une grande dispersion des valeurs de l'entropie dans les différentes parties du système et pour une moins grande; évidemment, dans ces cas, les processus seront différents. C'est justement ce qu'on observe dans les systèmes biologiques, caractérisés par une répartition disproportionnée de

l'entropie. Naturellement, la balance générale des processus biologiques dans un système suffisamment grand se trouve en accord avec le deuxième principe de la thermodynamique, mais la conjugaison des processus entraîne temporairement le développement d'organisations à entropie faible. Si, dans la thermodynamique classique, l'état d'équilibre est défini assez complètement, dans la description du comportement de systèmes non équilibrés, la thermodynamique est moins efficiente. Le principe, considéré souvent comme la seconde partie du deuxième principe de la thermodynamique et affirmant que dans une transformation irréversible en système isolé l'entropie croît, laisse beaucoup de marge au déroulement de processus suivant des voies entièrement différentes. Ainsi, un système comprenant une source d'énergie (Soleil) et un assortiment de substances peut atteindre un maximum d'entropie par de simples réactions chimiques et peut suivre la voie dans laquelle un des produits de la répartition disproportionnée de l'entropie sera le cerveau humain.

La question de savoir dans quelle mesure le deuxième principe de la thermodynamique peut être efficient pour les processus biologiques a été vivement débattue. Certains des auteurs sont même allés jusqu'à affirmer qu'il n'était pas applicable aux phénomènes de la vie (K. Trintcher [6]. Voir des remarques critiques sur ses travaux [7] et [8].) On a également supposé que les virus étaient capables d'utiliser les fluctuations thermiques. B. Taroussov [9] a montré que cette conception n'était pas fondée. E. Schrödinger [10] a affirmé, dans sa discussion du problème des traits caractéristiques du vivant, que l'organisme « se nourrit d'entropie négative », ce qui est correct du point de vue formel, mais en substance est loin de régler le problème de façon exhaustive, étant donné que l'organisme a besoin, et cela est important, d'un apport d'énergie libre venant compenser les pertes d'énergie causées par l'activité vitale (voir N. Kobozev [11]) et que par elle-même la baisse de l'entropie, c'est-à-dire la remise en ordre, ne signifie pas encore la vie — il existe bon nombre de structures isentropiques n'ayant rien de commun avec la vie.

L. Brillouin [12] a rattaché la notion d'entropie à celle d'information (son point de vue a été discuté par plusieurs auteurs [13], [14]). Toutefois, la notion d'information incluant l'idée d'un certain système récepteur est difficilement applicable en même temps qu'une notion née de l'examen de systèmes privés de vie, c'est-à-dire d'entropie. C'est pourquoi la « négentropie » de Brillouin se distingue de l'entropie (de signe moins) de la thermodynamique ordinaire. A. Zotine a justement remarqué que pour apprécier le contenu de l'information on ne peut pas se servir de la négentropie. Certains auteurs admettent qu'il est, d'une façon générale, impossible de mesurer la quantité d'information dans les organismes vivants. Le point de vue développé dans ce livre est basé justement sur le principe contraire : il est supposé rationnel de chercher, dans les systèmes

inertes, des lois qui puissent être appliquées aux systèmes vivants; de ce point de vue, il ne convient pas d'exclure le cerveau du nombre des formes survenant dans les systèmes ouverts; c'est pourquoi il n'est pas nécessaire d'isoler spécialement la notion d'information.

La thermodynamique des transformations irréversibles, dans sa partie dite phénoménologique, peut également « omettre » jusqu'à un certain point la structure moléculaire des substances. Mais elle a fait des progrès très probants quand les lois phénoménologiques étaient interprétées du point de vue moléculaire et statistique.

Apparemment, il est nécessaire de se tourner vers le tableau moléculaire et d'étudier d'abord la question des états équilibrés puis, connaissant les lois correspondantes et sans perdre de vue la structure moléculaire des systèmes envisagés, d'essayer de passer à la discussion des transformations irréversibles. Il n'y a pas grand espoir que la mécanique statistique permette de prévoir la naissance de la vie; néanmoins, il est important de comprendre ses méthodes, car elles nous conduisent dans le domaine de la cinétique physique où figure déjà le temps, variable de laquelle on ne peut se passer dans les systèmes biologiques.

Résumons maintenant les particularités de la thermodynamique qui limitent les possibilités de s'en servir pour analyser les processus de la vie et pour étudier les problèmes de l'origine de la vie.

1. La thermodynamique étudie des systèmes isolés. En principe, la possibilité d'un isolement soulève des doutes, dans le domaine de la biologie elle n'est pas claire du tout. Dans la nature vivante, il n'existe pas de systèmes isolés. C'est une tâche des plus ardues que de savoir où nous pouvons tracer une frontière séparant du milieu la forme de vie envisagée de façon que, dans les limites de la région séparée, cette forme se comporte de la même manière qu'avant l'isolement. Pour l'instant, toute découverte nouvelle dans ce domaine ne fait qu'élargir les frontières de cette région hypothétique. Les systèmes biologiques étant ouverts, on s'engage inévitablement dans une voie fausse en essayant de les traiter comme isolés.

2. La thermodynamique étudie les états en équilibre. Il n'y a pas de raison d'affirmer qu'un système puisse entrer dans un tel état au bout d'un laps de temps fini. En ce qui concerne les phénomènes de la vie, il faut se rappeler que, du point de vue thermodynamique, toutes les formes de la vie ne sont pas équilibrées et que le passage à un équilibre supposé signifie la fin de la vie. Cela suffit pour comprendre que ce ne sont pas les états équilibrés qui doivent intéresser le biologiste, mais des transformations et, de plus, des transformations dans lesquelles au moins certaines parties du système (le monde incluant les organismes vivants) s'éloignent de l'équilibre (développement de l'organisme), tandis que d'autres s'en rapprochent (milieu ambiant). Le résultat de l'association de telles transformations sera la croissance de l'entropie, mais en même temps la disproportion de sa répartition, non prévue par les principes de la thermodynamique.

3. La possibilité d'une répartition disproportionnée est rattachée, premièrement, à des états non équilibrés dont la thermodynamique (classique) ne dit presque rien et, deuxièmement, à la détermination des grandeurs des petites régions dans lesquelles les notions de température, d'entropie, etc., conservent leur sens. Or, à ce sujet non plus on ne peut rien tirer de convaincant de la thermodynamique. La raison en est que les molécules ne sont pas prises en ligne de compte, c'est pourquoi il faut considérer que les principes de la thermodynamique sont justes pour toute partie, si petite soit-elle. Mais tenir compte du caractère effectivement discret du système — de l'existence d'atomes et de molécules — mène à reconnaître la nature statistique du deuxième principe de la thermodynamique; et alors, le problème de la région minimale, se comportant selon les lois de la thermodynamique comme une région évidemment grande du système, acquiert un sens.

4. La thermodynamique ne s'occupe pas des vitesses des transformations. Pour analyser les phénomènes biologiques, les caractéristiques cinétiques sont d'une extrême importance. En introduisant dans la thermodynamique la notion de temps, il ne faut pas oublier qu'il est nécessaire de déterminer les limites des vitesses des transformations de façon que des notions thermodynamiques (l'entropie par exemple) ne perdent pas leur sens, ce qui, d'ailleurs, n'est pas facile. En introduisant la notion de vitesses et en considérant les états non équilibrés que représentent des organismes, on est privé d'un critère aussi sûr que la valeur maximale de l'entropie, et on doit essayer de trouver d'autres raisons de choisir des états qui soient stables.

Les phénomènes de la nature inerte et le courant de la vie sont réunis en un tout par des milliers d'attaches et, néanmoins, on les oppose sans cesse l'une à l'autre. Il y a vraiment des raisons pour cela; elles ne consistent pas seulement dans le principe *omne vivum ex vivo*, c'est-à-dire dans l'impossibilité de créer artificiellement des organismes. mais aussi en ce que toutes les formes de la vie représentent des structures dynamiques, se détruisant et renaissant sans cesse. Dans la nature inerte, des processus de dégradation et de création sont également à l'œuvre et, en somme, l'océan, un fleuve, un nuage et même les montagnes doivent être considérés comme des structures dynamiques. Ceci renforce l'argumentation en faveur de l'étude des structures dynamiques, sans modifier toutefois le sens de l'affirmation que le monde vivant a ses particularités spécifiques.

Les structures dynamiques que nous rencontrons en biologie possèdent des mécanismes en feed-back assurant la stabilité des formes de la vie et des mécanismes de réplication. Elles se distinguent en ceci essentiellement de tous les autres systèmes qui, avec le temps, se modifient d'une façon ou d'une autre. Les systèmes vivants illustrent par le fait même de leur existence la lutte dramatique qui se déroule entre l'entropie et l'organisation. Tout organisme dans

lequel ont cessé de fonctionner les mécanismes de rétroaction est condamné à mourir et à se dégrader; d'un autre côté, la puissance de ces mécanismes quand ils sont bien réglés garantit le maintien du niveau de répartition disproportionnée de l'entropie, nécessaire à la vie *.

Tous les mécanismes au moyen desquels la cellule lutte pour son existence doivent être obligatoirement dynamiques, autrement les processus non réglés, se déroulant dans les mécanismes mêmes, les détruiront. C'est pourquoi la vitesse de la reproduction de telle ou telle partie d'un système vivant dépend du rythme auquel cette partie peut être soumise à la « mort thermique ». C'est ce qui détermine en partie l'assortiment unique de substances qui ont servi à la Nature pour créer les différentes formes de la vie.

La lutte entre les tendances entropiques et les mécanismes de régulation ne se termine par la victoire de ceux-ci que dans les systèmes dynamiques. Tout système non dynamique est toujours détruit par corrosion, frottement, cristallisation, en un mot, par un ensemble de phénomènes désignés par le terme d'« usure ». Appliqué à l'organisme, ce terme traduit précisément l'imperfection de la régulation. Un phénomène particulièrement intéressant est le renouvellement complet des systèmes par réplication. Cette propriété est un important attribut de la vie et n'est aucunement caractéristique de la nature inerte.

Quoi de tout ceci se trouve dans le cadre de la prévision, déterminé par les lois précitées de la Nature? A partir de quel moment faut-il renoncer à traiter les molécules en boules ou en bâtonnets pour considérer leurs propriétés spécifiques? Et faut-il même le faire?

La composition unique des organismes vivants, le maintien opiniâtre de la structure et du mécanisme d'action des principales « machines » chimiques de la cellule semblent indiquer que certaines lois universelles de la vie agissent seulement dans des systèmes qui incluent non pas des « molécules » en général, mais précisément certaines de leurs sortes. D'autre part, l'évolution des organismes, depuis les plus primitifs jusqu'aux plus complexes, n'est nullement en corrélation seulement avec la complication des blocs chimiques des cellules; les liens entre l'organisme et le milieu rendent l'individualisation de l'objet étudié très difficile et l'examen isolé d'un système vivant inadmissible par principe. Pour ces raisons nous considérerons le problème en observant une grande prudence dans nos conclusions définitives et, ayant apprécié les possibilités de la thermodynamique en ce qui concerne la biogénèse, nous discuterons les propriétés des structures dynamiques et leur importance dans le processus général de l'évolution qui s'est achevé à une certaine étape de la formation des systèmes vivants.

* La répartition disproportionnée signifie que, dans le système organisme-milieu, il existe une différence d'entropies entre le milieu et l'organisme non équilibré ; leur interaction, conformément au deuxième principe de la thermodynamique, augmente l'entropie totale.

2—01021

CHAPITRE II

ÉLÉMENTS DE THERMODYNAMIQUE DES TRANSFORMATIONS IRRÉVERSIBLES

§ 1. Quelques remarques préliminaires

Nous continuerons dans ce chapitre à feindre d'ignorer, provisoirement, l'existence des molécules, bien que le biologiste ait déjà quelque raison de manifester de l'impatience. Il n'est que trop évident qu'on ne saurait décrire les lois biologiques sans faire appel aux représentations de la structure moléculaire de la matière. La raison pour laquelle nous nous arrêterons encore un peu dans le domaine de la thermodynamique consiste en ce que les méthodes de cette science ne se sont pas épuisées par l'analyse des états d'équilibre et des transformations réversibles. Toutes les transformations auxquelles l'homme a affaire en étudiant le monde qui l'entoure sont plus ou moins irréversibles. C'est pour cette raison que l'étude des corrélations temporelles à partir des positions de la thermodynamique est une tâche de la plus haute importance. Pour l'instant, la thermodynamique des transformations irréversibles ne se distingue encore ni par l'irréfutabilité des raisonnements, ni par la perfection des pronostics qui caractérisent sa sœur aînée, mais, en revanche, elle embrasse un très large ensemble de phénomènes importants et se développe fructueusement.

Afin de comprendre les méthodes dont on se sert pour l'étude des transformations irréversibles, il est nécessaire de prendre connaissance de quelques termes et lois physiques se rapportant à ce qu'on appelle des flux de diverses grandeurs.

La thermodynamique classique opère sur des grandeurs intensives et extensives. Les premières sont celles qui ne dépendent pas de la masse du système, ce sont la température, la pression, l'intensité du champ, etc. ; les deuxièmes dépendent de la masse, ce sont le volume, la charge, l'entropie, l'énergie, etc. Les grandeurs partielles telles que l'énergie ramenée à l'unité de masse du constituant sont déjà intensives. Ainsi, la dérivée de l'énergie pour la masse du constituant, l'entropie et le volume étant constants, est le potentiel chimique de la substance, grandeur intensive. La chose est analogue pour le volume : le volume du système est une grandeur extensive, étant donné qu'il est proportionnel à la masse du système, mais le volume molaire partiel du constituant $\frac{\partial V}{\partial n}$ ne dépend pas de la masse totale et représente une grandeur intensive.

Se servant de ces notions, la thermodynamique classique se borne aux états d'équilibre et aux transformations réversibles d'un déroulement infiniment lent. Toutefois, s'il y a dans le système une

différence de valeurs d'une certaine grandeur intensive (par exemple, des températures différentes en des points différents d'un gaz), la conséquence en sera l'apparition d'un flux d'une certaine grandeur extensive (la chaleur dans le cas donné). Le flux conduit à un nivellement des valeurs du facteur intensif et, dans les conditions réelles, la vitesse de transfert de la grandeur extensive ne sera pas infiniment petite.

On a très souvent affaire à des flux de différentes natures. Les fleuves sont des flux dans lesquels la masse est transportée sous l'action d'une différence de pressions hydrostatiques; l'échange thermique conditionné par une différence de température entraîne des flux thermiques du sol chauffé dans l'atmosphère, ou de l'atmosphère plus chaude à une masse de neige. Les particules chargées venues du Soleil forment dans l'espace circumterrestre des flux complexes dans lesquels le mouvement se produit sous l'action des forces magnétiques et électriques; les tempêtes et les ouragans sont des flux d'air se déplaçant sous l'influence de différences de pression et de température. Dans tous les cas, on découvre, premièrement, des signes nets d'irréversibilité de la transformation, deuxièmement, une différence des valeurs d'une grandeur intensive et, troisièmement, le transport d'une grandeur extensive quelconque ou de plusieurs de ces grandeurs (masse et énergie, par exemple). Une analyse plus poussée montrera qu'un flux en entraîne souvent un autre, de façon qu'entre eux une liaison directe apparaisse. Si l'on met en contact deux métaux maintenus à des températures différentes, il se forme entre eux un flux thermique, mais on découvre en même temps une différence de potentiel, c'est-à-dire un flux d'une autre nature. Si l'on crée une différence de potentiel, c'est-à-dire si l'on opère un transfert de charges, une différence de température apparaît et un flux thermique se forme *.

§ 2. Phénomènes au sein des flux

Quand on étudie les phénomènes qui se produisent dans les flux, on se représente souvent un courant de liquide, de gaz ou de soluté dans un solvant. Mais les notions de flux s'étendent aux phénomènes rattachés à des variations d'énergie et d'entropie. Les flux de substance et d'énergie ont un trait commun important: les lois de la conservation sont valables pour eux.

En effet, isolons par la pensée dans un fluide un élément quelconque de volume dv. Soit c la valeur de la concentration locale. La quantité totale de substance dans le volume v sera alors égale à $\int cdv$. Supposons de plus que I moles de substance passent en 1 s à travers 1 cm^2 de la surface limite du volume isolé. La quantité de substance traversant la surface dA est égale au produit scalaire

* Le lecteur doit prendre connaissance d'éléments d'analyse vectorielle afin de comprendre les paragraphes suivants.

du vecteur flux de substance I par dA, c'est-à-dire (IdA). Ici dA est un vecteur égal à la valeur de la surface et orienté suivant la normale à cette surface. Pour calculer la quantité totale de substance entrant dans le volume v, on prend l'intégrale de surface de la région, c'est-à-dire on additionne les flux traversant toutes les aires élémentaires et on calcule $\int IdA$. En vertu de la loi de la conservation de la matière, ce sera la variation de la quantité de substance pendant l'unité de temps:

$$\frac{\partial}{\partial t}\int c_i\,dv = -\int IdA. \qquad \text{(II,1)}$$

Le signe — signifie que la vitesse du flux quittant la région v est considérée comme positive et la vitesse du flux entrant dans la région v comme négative. Le théorème de Gauss sur la transformation de l'intégrale de surface en intégrale de volume permet d'écrire:

$$\frac{\partial}{\partial t}\int_v c_i\,dv + \int_v \operatorname{div} I\,dv = \int_v \left(\frac{\partial c_i}{\partial t} + \operatorname{div} I\right) dv = 0. \qquad \text{(II,2)}$$

Le volume isolé ne se distingue aucunement des autres volumes, notre choix a été arbitraire, c'est pourquoi l'expression sous intégrale doit être nulle:

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + \operatorname{div} I = 0. \qquad \text{(II,3)}$$

La relation (II, 3) peut être lue comme suit: la variation de la concentration par unité de temps est égale à l'« abondance » de la source de substance. En considérant le flux d'énergie, nous admettons qu'il y a un sens de parler de l'énergie d'un certain volume, isolé en pensée dans le milieu donné; il en est de même pour la notion d'entropie. Une telle convention signifie que les notions se rapportant à des systèmes en équilibre sont reportées sur des systèmes variant sans cesse, ce qui est une opération exigeant une discussion spéciale et admissible seulement sous certaines réserves. Admettons que l'énergie interne du volume dv soit égale à $\rho u dv$ où ρ est la densité de la substance, u l'énergie interne de l'unité de volume; désignons par U* le vecteur flux d'énergie traversant l'aire unité. L'énergie interne d'une certaine région sera égale à $\int \rho u dv$. En vertu de la loi de la conservation de l'énergie, la variation d'énergie de la région est égale au flux d'énergie entrant ou sortant par la surface limite. Le flux sortant de la région est considéré comme positif; c'est pourquoi:

$$\frac{\partial}{\partial t}\int \rho u dv + \int UdA = 0, \qquad \text{(II,4)}$$

où la deuxième intégrale décrit le flux d'énergie traversant la surface. En transformant l'intégrale de surface et en tenant compte de

* C'est la valeur de l'énergie passant par unité d'aire en unité de temps.

l'arbitraire du choix du volume, on trouve ce qu'on appelle équation de continuité pour l'énergie:

$$\rho \frac{du}{dt} + \operatorname{div} U = 0. \qquad \text{(II,5)}$$

Pour l'entropie, la chose est plus compliquée. Dans le cas général l'entropie ne se conserve pas, elle peut apparaître au sein du volume isolé, c'est pourquoi la relation exprimant le bilan entropique doit contenir un terme exprimant la vitesse de formation de l'entropie à l'intérieur de la région isolée. Soit s l'entropie de l'unité de masse. On peut alors dans l'équation générale de la thermodynamique

$$dU = T ds + \frac{1}{\rho} \sum \mu_i \, dc_i,$$

après sa différentiation par rapport au temps,

$$\rho \frac{ds}{dt} = \frac{\rho}{T} \frac{dU}{dt} - \sum_i \frac{\mu_i}{T} \frac{dc_i}{dt},$$

substituer les valeurs des dérivées par rapport au temps pour l'énergie et la concentration $\frac{dU}{dt}$ et $\frac{dc_i}{dt}$, empruntées aux équations de continuité. On obtient alors:

$$\rho \frac{ds}{dt} = -\frac{1}{T} \operatorname{div} \overline{U} + \sum_i \frac{\mu_i}{T} \operatorname{div} I_i. \qquad \text{(II,6)}$$

La divergence du produit du scalaire a par le vecteur $\overline{A}$ est égale à

$$\operatorname{div} (a, \overline{A}) = a \operatorname{div} \overline{A} + \overline{A} \operatorname{grad} a;$$

dans l'équation (II, 6) les scalaires sont l'inverse de la température et le potentiel chimique divisé par la température; les vecteurs, vecteur flux d'énergie et vecteur flux de substance. On peut donc écrire:

$$\rho \frac{ds}{dt} = -\operatorname{div} \frac{\overline{U}}{T} + \overline{U} \operatorname{grad} \frac{1}{T} + \sum \operatorname{div} \frac{\mu_i I_i}{T} - \sum_i I_i \operatorname{grad} \frac{\mu_i}{T},$$

$$\rho \frac{ds}{dt} + \operatorname{div} \left(\frac{\overline{U} - \sum \mu_i I_i}{T} \right) = \overline{U} \operatorname{grad} \frac{1}{T} - \sum I_i \operatorname{grad} \frac{\mu_i}{T}.$$

En posant

$$\frac{1}{T} \left(\overline{U} - \sum \mu_i I_i \right) = S \text{ et } \overline{U} \operatorname{grad} \frac{1}{T} - \sum I_i \operatorname{grad} \frac{\mu_i}{T} = \theta,$$

on écrit:

$$\rho \frac{as}{dt} + \operatorname{div} S = \theta; \quad \rho \frac{ds}{dt} = \theta - \operatorname{div} S. \qquad \text{(II,7)}$$

On voit qu'il y a dans l'équation (II, 7), à la différence des équations de continuité, un terme supplémentaire θ exprimant l'apparition de l'entropie à l'intérieur de la région. L'équation

générale se lit comme suit: la vitesse de croissance de l'entropie dans un volume donné est égale à la différence entre la vitesse d'apparition de l'entropie dans ce volume et la vitesse de son écoulement. Bien entendu, si les vecteurs flux d'énergie et de masse sont nuls sur la surface limite, c'est-à-dire si le système est supposé isolé, la vitesse de croissance de l'entropie dans le système est simplement égale à l'intégrale $\int \theta \, dv$ et conditionnée par des transformations irréversibles à l'intérieur du système. On remarquera [16] que la grandeur θ devient nulle si les gradients de potentiel chimique et de température deviennent nuls. Ce sont précisément ces gradients qui sont responsables de transformations provoquant une croissance de l'entropie.

Nous nous référerons dans la suite à un principe général ne découlant pas directement des principes de la thermodynamique et jouant un rôle important dans tous les raisonnements relatifs aux variations d'états des systèmes dans le temps. C'est sur ce principe que sont fondées les relations fondamentales de la thermodynamique irréversible et sa signification pour les problèmes biologiques présente un intérêt en lui-même. Il s'agit du principe de reciprocité microscopique.

Admettons que l'on ait à déterminer la probabilité de passage d'un système d'un état donné dans un autre quelconque, sous cette forme générale la question n'est évidemment pas déterminée et sa réponse devra contenir l'exigence de connaître certaines constantes caractérisant ce système.

Fractionnons l'intervalle de temps qui nous intéresse en intervalles si petits que la probabilité de passage d'un état 1 à un état 2 puisse s'exprimer comme $A_{12}\Delta t$, A_{12} ne dépendant pas du temps, et que durant le temps Δt il puisse se dérouler tant de processus que les états 1 et 2 soient reliés entre eux de façon stochastique. La cinétique physique, branche de la physique moins élaborée que la thermodynamique classique, ne propose pas de méthodes générales pour calculer les coefficients A.

Les coefficients de passage de l'état s à l'état k ou inversement satisfont à certaines conditions. La plus importante, c'est que la probabilité de passage de l'état s à l'état k est égale à la probabilité de passage inverse, c'est-à-dire $A_{sk} = A_{ks}$.

C'est l'expression du principe de réciprocité microscopique. Si divers passages ont lieu dans le système et que les coefficients correspondants A soient assignés, la somme totale de toutes les probabilités est égale à l'unité:

$$\sum_{k=1}^{M} A_{sk}\Delta t = 1$$

ou, en se basant sur le principe de réciprocité:

$$\sum_{s=1}^{M} A_{ks}\Delta t = 1.$$

Posons la condition que de n'importe quel état donné le système puisse passer à n'importe quel autre état. En d'autres termes, supposons que la probabilité de passage du système d'un état quelconque k à un état s par des états intermédiaires soit différente de zéro dans le cas général. Ceci signifie que parmi les coefficients A_{sk}, il doit y avoir des coefficients différents de zéro, jalonnant la « voie de l'évolution » du système. Si l'on dresse la matrice:

$$A_{sk} = \begin{Vmatrix} A_{11} & A_{12} \ldots & A_{1M} \\ A_{21} & A_{22} \ldots & A_{2M} \\ A_{M1} & A_{M2} \ldots & A_{MM} \end{Vmatrix},$$

la condition d'une probabilité finie de n'importe quel passage signifie que cette matrice n'est pas réductible, c'est-à-dire que dans chaque rectangle adjacent aux carrés disposés sur les diagonales il y a au moins un élément non nul.

Les passages de l'état donné dans d'autres peuvent se produire non seulement directement, mais aussi en passant par des états intermédiaires. Si, par exemple, le système doit passer de l'état 1 à l'état 5, mais que $A_{15} = 0$, des passages $1 \rightarrow 2$ et $2 \rightarrow 5$ sont possibles au cas où A_{12} et A_{25} seraient différents de zéro:

$$A_{ks} = \begin{Vmatrix} A_{11} & A_{12} & A_{13} & A_{14} \\ A_{21} & A_{22} & A_{23} & A_{24} \\ A_{31} & A_{32} & A_{33} & A_{34} \\ A_{41} & A_{42} & A_{43} & A_{44} \end{Vmatrix}$$

Supposons maintenant que les coefficients $A_{13}A_{14}A_{23}A_{24}$, $A_{31}A_{32}A_{41}A_{42}$ (parties hachurées de la matrice) soient nuls. Ainsi, le passage de l'état 1 à l'état 4 par la voie $1 \rightarrow 4$ est impossible, étant donné que $A_{14} = 0$ (le passage inverse est également impossible, $A_{41} = 0$). Le passage $1 \rightarrow 2$, $2 \rightarrow 3$, $3 \rightarrow 4$ est exclu, car $A_{23} = 0$. Par conséquent, le système peut se trouver soit dans les états 1 et 2, soit dans les états 3 et 4, mais ne peut passer de l'état 1 ou 2 à l'état 3 ou 4. Tous les états du système se disloquent en groupes non reliés entre eux.

La matrice où les éléments se trouvant dans les rectangles adjacents aux carrés situés sur les diagonales sont nuls est dite réductible. Si cette condition n'est pas remplie, la matrice n'est pas réductible. C'est pourquoi, si les probabilités de passage entre deux états quelconques sont différentes de zéro, c'est-à-dire si le système peut se trouver dans n'importe quel état, la matrice des coefficients A_{ks} n'est pas réductible. On peut assigner n'importe quel état initial avec une distribution des probabilités indifférente de façon qu'au

bout d'un certain temps t les probabilités (qui seront déterminées au moyen de la matrice) de passage de s à k se répartissent en accord avec la relation:

$$P_k(t + \Delta t) = \sum A_{sk} P_s(t) \Delta t \quad (k = 1, 2, \ldots, n).$$

Aussitôt qu'est passé le temps $t + \Delta t$, supérieur au temps de relaxation, tous les états microscopiques deviennent équiprobables et la variation des probabilités cesse. C'est le phénomène dit de relaxation. Il est irréversible et entraîne l'établissement d'un équilibre thermodynamique [17].

Dans les systèmes biologiques dynamiques, certains passages ont des probabilités notoirement proches de zéro, autrement dit, dans le cas général la matrice est réductible, mais cela est obtenu par limitation de la durée d'existence des « éléments » des systèmes biologiques.

Il en découle l'énorme importance des temps de relaxation pour les structures dans les systèmes dynamiques. La correspondance entre la cinétique de la formation et le temps de relaxation détermine le sort de telle ou telle structure dynamique. Le développement de structures stables a probablement suivi la voie répondant à la stabilisation du rapport des vitesses de formation et de relaxation.

C'est l'apparition d'un mécanisme dans lequel les temps de relaxation sont toujours en équilibre avec la cinétique qui a permis à la Nature de construire un grand nombre de combinaisons et de sélectionner celles d'entre elles qui possédaient des rétroactions.

Production d'entropie. Avec la notion de flux le temps est entré dans la thermodynamique des transformations irréversibles et, par conséquent, d'autres dérivées des grandeurs thermodynamiques par rapport au temps. Dans les phénomènes se déroulant rapidement du type explosion, on ne saurait attribuer aux parties macroscopiques du système une température ou une entropie quelconque, aussi l'appareil habituel de la thermodynamique ne peut-il être utilisé dans ces cas. Mais si le phénomène ne se développe pas d'une façon aussi désordonnée et parvient à un état stationnaire, c'est-à-dire un état tel que les dérivées de la concentration, de la température et d'autres grandeurs par rapport au temps deviennent nulles, il est tout à fait indiqué d'étudier les dérivées au moyen des lois thermodynamiques.

Il est particulièrement important d'étudier la dérivée de l'entropie par rapport au temps. Si, par exemple, entre deux corps ayant des températures différentes un flux thermique apparaît et qu'un état stationnaire s'établisse, il y a un sens de demander quel est l'accroissement de l'entropie par unité de temps ou quelle est la « production d'entropie » selon Prigogine. Il en est de même pour la marche d'une réaction chimique (non de type explosion), le transfert de masse dans la diffusion, le transport des charges électriques, etc.

D'une façon générale, la vitesse d'accroissement de l'entropie à l'intérieur d'un système est égale à la somme des termes représentant la vitesse de formation de l'entropie dans le système et la vitesse d'écoulement de l'entropie. Si dans un système la chaleur passe d'un corps chaud vers un corps froid, entre la valeur de l'entropie formée dans le système et la chaleur dQ il existe une relation qui s'exprime par l'égalité :

$$dS = \frac{dQ}{T} - \frac{dQ}{T + \Delta t} = \frac{\Delta T\, dQ}{T\,(T + \Delta T)},$$

où ΔT est la différence de température des corps.

En chassant du dénominateur le terme $\Delta T \cdot T$, en raison de sa petitesse, on trouve :

$$dS = \frac{\Delta T}{T^2}\, dQ.$$

En prenant la dérivée par rapport au temps, on obtient :

$$\frac{dS}{dt} = \frac{\Delta T}{T^2} \frac{dQ}{dt}$$

(T = const). La dérivée $\frac{dS}{dt}$ est rapportée à l'unité de volume du système, prenant pour plus de simplicité que le volume $v = x^3$. On a alors :

$$\frac{1}{v} \frac{dS}{dt} = \frac{dQ}{dtx^2} \frac{dT/x}{T^2},$$

où $\frac{dQ}{dtx^2}$ est le flux thermique (on peut l'exprimer, par exemple, en J/s·cm²) que nous désignons par I.

En prenant T dans le premier membre, on y obtient une grandeur caractérisant la dissipation d'énergie, ce qu'on appelle fonction dissipative :

$$\psi = T \frac{1}{v} \frac{dS}{dt} = I\, \frac{\Delta T/x}{T}.$$

La dérivée $\frac{1}{v} \frac{dS}{dt}$ est la production d'entropie par unité de volume, on la désigne par θ ; la grandeur $\Delta T/x$ représente le gradient de température. On peut alors écrire :

$$\psi = T\theta = I \frac{\operatorname{grad} T}{T}.$$

Le gradient de température divisé par T peut être appelé force X, par analogie avec les termes utilisés en mécanique. La grandeur de l'énergie dissipée s'exprime comme le produit du flux par une certaine force généralisée

$$\psi = T\theta = IX. \tag{II,8}$$

Dans d'autres cas, quand on considère une réaction chimique, par exemple, on obtient des relations analogues. Supposons que l'accroissement de l'entropie dû à une réaction se déroulant pour p et T constantes soit égal à dS.

Comme la transformation est irréversible,

$$dS > \frac{dQ}{T} \quad \text{ou} \quad dQ' = TdS - dQ.$$

En remplaçant, en accord avec le premier principe de la thermodynamique dQ par $dU + pdv$, on obtient:

$$dS_{irr} = dS - \frac{dU + pdv}{T} = -\frac{dG}{T},$$

où dG est la variation du potentiel isobare, $dS_{irr} = \frac{dQ'}{T}$.

Ceci signifie que

$$\left(\frac{dS}{dt}\right)_{irr} = -\frac{1}{T}\frac{dG}{dt}.$$

Mais la variation du potentiel isobare est égale, dans le cas général, à

$$dG = SdT + vdp + \sum \mu_i \, dn_i$$

devient simplement

$$\sum \mu_i \, dn_i$$

quand p et T sont constantes, alors

$$\left(\frac{dS}{dt}\right)_{irr} = -\frac{1}{T}\frac{\sum \mu_i \, dn_i}{dt} = -\frac{1}{T}\sum \mu_i \frac{dn_i}{dt}.$$

Introduisons la grandeur $d\xi = \frac{dn_i}{\nu_i}$, où dn_i est le nombre de moles participant à la réaction; ν_i le coefficient stœchiométrique. De Donder appelle cette grandeur degré d'avancement de la réaction chimique. Alors on a:

$$\left(\frac{dS}{dt}\right)_{irr} = -\frac{1}{T}\sum \mu_i \nu_i \frac{d\xi}{dt}.$$

La somme $-\sum \mu_i \nu_i$ s'appelle affinité de la réaction (A).

La production d'entropie peut s'exprimer ainsi:

$$\left(\frac{dS}{dt}\right)_{irr} = \frac{A}{T} \cdot \frac{d\xi}{dt}$$

ou, en rapportant le tout à l'unité de volume,

$$\frac{1}{v}\left(\frac{dS}{dt}\right)_{irr} = \theta\,; \quad \theta T = \frac{A}{v}\frac{d\xi}{dt}. \qquad \text{(II,9)}$$

Le flux $I = \frac{1}{v}\frac{d\xi}{dt}$, la force $X = A$, d'où on obtient:

$$\psi = T\theta = IX.$$

La notion de force thermodynamique est introduite de façon que la grandeur appelée force doit donner une dissipation d'énergie θT, quand on la multiplie par le flux I correspondant. C'est pourquoi, pour le courant électrique, par exemple, la force sera le gradient de potentiel grad φ. En effet, en multipliant — grad φ par

la densité de courant I, on trouve:

$$-I \operatorname{grad} \varphi = T\theta,$$

c'est-à-dire la valeur de l'énergie dissipée.

§ 3. Lois phénoménologiques

La thermodynamique ne fournit aucun moyen d'établir des corrélations entre les valeurs des flux de telle ou telle nature et les forces qui suscitent ces flux. La simple supposition que la corrélation indiquée doit être linéaire si les déplacements d'équilibre dans le système du flux sont insignifiants paraît assez vraisemblable. L'expérience a montré que, dans un grand nombre de cas pratiquement importants, il en est réellement ainsi: entre les forces et les flux il existe une dépendance linéaire. Désignant les forces par $X_1, X_2, X_3 \ldots$ et les flux par $I_1, I_2, I_3 \ldots$, on obtient alors:

$$\left.\begin{aligned} I_1 &= \alpha_{11}X_1 + \alpha_{12}X_2 + \alpha_{13}X_3 + \ldots \\ I_2 &= \alpha_{21}X_1 + \alpha_{22}X_2 + \alpha_{23}X_3 + \ldots \end{aligned}\right\} \qquad \text{(II,10)}$$

ou

$$I_i = \sum_{s=1}^{m} \alpha_{ij}X_j \quad (i = 1, 2, \ldots, m).$$

Dans les relations phénoménologiques (II,10) les coefficients α_{ij} ne dépendent ni des flux ni des forces, mais ils sont fonction des paramètres d'état, c'est pourquoi, dans chaque cas donné, il faut rechercher les moyens de calculer les coefficients phénoménologiques.

En appliquant le principe de réciprocité microscopique, Onsager a montré que les coefficients phénoménologiques satisfont une relation importante, juste pour de nombreux phénomènes,

$$\alpha_{ij} = \alpha_{ji}.$$

Pour certaines forces, comme l'a montré Casimir, la condition

$$\alpha_{ij} = -\alpha_{ji}$$

est remplie. Les forces satisfaisant la première condition (c'est la majorité) sont appelées forces α, celles qui satisfont la deuxième, forces β.

La fonction dissipative ψ est le produit de la dérivée de l'entropie par rapport au temps (vitesse de l'accroissement de l'entropie aux dépens des transformations internes) par la température. La température est une des forces généralisées possibles. L'expression générale de la fonction dissipative est de la forme

$$\psi = \sum I_i X_i$$

et dans une transformation irréversible $\psi > 0$. Substituant dans l'expression de ψ la valeur I_i des équations d'Onsager, on trouve:

$$\psi = \sum_{i=1}^{m} \sum_{j=1}^{m} \alpha_{ij} X_i X_j > 0.$$

Si l'on prend en considération la relation pour les forces β: $\alpha_{ij} = -\alpha_{ji}$, les termes portant les coefficients de Casimir entrent dans l'expression de ψ et on obtient, pour une transformation irréversible, la condition générale suivante:

$$\begin{vmatrix} \alpha_{11} & \alpha_{12} & \alpha_{13} \dots \alpha_{1m} \\ \alpha_{21} & \alpha_{22} & \alpha_{23} \dots \alpha_{2m} \\ \alpha_{m1} & \alpha_{m2} & \dots\dots \alpha_{mm} \end{vmatrix} > 0. \qquad \text{(II,11)}$$

§ 4. Choix des flux et forces. Théorème de Prigogine

La définition générale de la fonction dissipative concorde avec la définition $\psi = \theta T$ à condition de choisir convenablement les flux et les forces. Les relations d'Onsager sont justes également pour un choix déterminé de ces grandeurs. Appelons flux la dérivée par rapport au temps d'un paramètre γ_i quelconque du nombre de ceux qui décrivent le degré de déséquilibre du système, c'est-à-dire admettons que

$$\gamma_i = a_i - a_{\text{équil}}.$$

où $a_{\text{équil}}$ est la valeur du paramètre a en état d'équilibre $\gamma = I$. Etant donné que l'état d'équilibre répond à la valeur maximale de l'entropie et que dans cet état les flux disparaissent, tous les paramètres deviennent nuls à l'état d'équilibre. D'autre part, si un des paramètres γ_i est différent de zéro et que ceci corresponde à une variation d'entropie du système égale à ΔS, il est naturel de prendre pour définir la force X l'expression

$$X_i = \frac{\partial(\Delta S)}{\partial \gamma_i}. \qquad \text{(II,12)}$$

La variation d'entropie provoquée par une variation des paramètres $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \dots, \gamma_i$ peut être décomposée en série et l'on peut donner l'expression approchée de ΔS par les paramètres de la façon suivante:

$$\Delta S = \frac{1}{2} \sum_{i,k} \gamma_i \gamma_k g_{ik}. \qquad \text{(II,13)}$$

C'est pourquoi la force X sera égale à

$$X_i = -\sum_{k=1}^{n} g_{ik} \gamma_k.$$

Avec un tel choix des flux et forces, le produit des flux par les forces qui leur répondent fournit une série de termes dont la somme

exprime l'accroissement de l'entropie par unité de volume du système :

$$I_1X_1 + I_2X_2 \ldots = \Delta\dot{S}$$

ou

$$\theta = \Delta\dot{S} = \sum I_iX_i.$$

La vitesse de formation de l'entropie par unité de volume multipliée par la température constitue la fonction dissipative :

$$\psi = \theta T = T \sum I_iX_i. \qquad \text{(II,14)}$$

On désigne quelquefois la force (dans notre interprétation) par x_i et la force à proprement parler est le produit $x_iT = X_i$. On obtient alors pour la fonction dissipative l'expression :

$$T\theta = \sum I_iX_i. \qquad \text{(II,15)}$$

Le premier membre de (II,15) représente l'énergie dissipée. En accord avec le deuxième principe de la thermodynamique, le deuxième membre de l'égalité (II,15) doit être positif dans une transformation irréversible (ou égal à zéro dans une transformation réversible). Pour les flux qui ne dépendent pas les uns des autres, ceci signifie que le signe du flux doit coïncider avec celui de la force (conjuguée à ce flux). Ainsi, un soluté est transféré d'une région de concentration plus forte dans une région de concentration plus faible et le flux de substance est du même signe que la pression osmotique. L'interaction des flux peut conduire à ce que certains termes de la somme $\sum I_iX_i$ deviennent négatifs ou nuls, mais la valeur totale de la somme satisfera tout de même aux conditions indiquées. Différents cas de conjugaison énergétique des flux, rencontrés dans les systèmes biologiques, s'expriment souvent par un transport de substance contre le gradient de concentration (transports actifs).

Supposons maintenant que l'état du système soit déterminé par un certain nombre de forces indépendantes $X_1, X_2, X_3, \ldots, X_n$. La dérivée de l'entropie par rapport au temps, c'est-à-dire ce que Prigogine a appelé « production d'entropie » pour les phénomènes ayant lieu à l'intérieur du système,

$$\theta = \sum I_iX_i$$

est toujours positive. Cette grandeur peut être exprimée au moyen des équations d'Onsager

$$\alpha_{ij} = \alpha_{ji}$$

par les forces $X_1, X_2, \ldots$

$$I_i = \sum \alpha_{ij}X_j,$$

on obtient alors une expression pour la formation d'entropie, contenant le produit des forces

$$\theta = \sum \alpha_{ij}X_iX_j. \qquad \text{(II,16)}$$

Supposons que les forces X_1, X_2, X_3, . . ., X_k soient constantes, la production d'entropie dépendra alors des forces X_i

$$(i = k+1,\ k+2,\ k+3,\ \ldots,\ n).$$

La condition du minimum de production d'entropie peut être écrite sous forme de l'équation :

$$-\frac{d\theta}{dX_i} = 0 \quad (i = k+1,\ k+2,\ \ldots,\ n). \qquad \text{(II,17)}$$

Etant donné que θ s'exprime par une forme quadratique

$$\sum \alpha_{ij} X_i X_j,$$

en la différentiant et en la mettant à la place de

$$(\alpha_{ij} + \alpha_{ji}) = 2\alpha_{ij},$$

on trouve :

$$2 \sum \alpha_{ij} X_j = 0 \qquad (i = k+1,\ k+2\ \ldots,\ n)$$

ou

$$I_i = 0. \qquad \text{(II,18)}$$

Ce résultat (II,18), obtenu par Prigogine [2], signifie que si les forces X_1, X_2, . . ., X_k sont maintenues constantes, la production minimale d'entropie répond à l'état dans lequel les flux portant les numéros $i = k+1$, $k+2$, . . ., n disparaissent.

Quand le système évolue vers son état stationnaire, la production d'entropie tend vers son minimum (l'entropie peut diminuer d'elle-même). Cette importante conclusion permet d'élargir le domaine de l'application du principe de Le Chatelier. On peut montrer que si une action extérieure est exercée sur un système à l'état stationnaire, le flux apparu compense cette action d'une façon analogue à celle qui se produit dans les systèmes en état d'équilibre thermodynamique.

C'est ce principe de l'état stationnaire que Prigogine et Wiame ont utilisé pour interpréter les phénomènes biologiques du point de vue de la thermodynamique des transformations irréversibles. De leur point de vue, l'organisme en tant que système ouvert est caractérisé par $\theta > 0$.

A l'état stationnaire (croissance de l'organisme) θ décrit une augmentation de l'entropie aux dépens de phénomènes irréversibles à l'intérieur de l'organisme. Le dernier stade de la croissance de l'organisme répond à la production minimale d'entropie par unité de masse de substance. L'évolution vers l'état stationnaire s'accompagne d'une diminution d'entropie, étant donné que le niveau d'organisation du système s'élève.

Ces résultats constituent probablement le maximum de ce que la thermodynamique irréversible, plus exactement ses lois générales, est capable de donner quand on l'utilise pour analyser les processus

biologiques. Les conclusions de Prigogine et de Wiame montrent de façon probante à quel point la thermodynamique irréversible est dans ce cas un meilleur instrument que la thermodynamique classique.

Les données relatives au dégagement de chaleur par une culture de microorganismes en croissance ne concordent pas avec les représentations de Prigogine et Wiame; d'autre part, en ce qui concerne

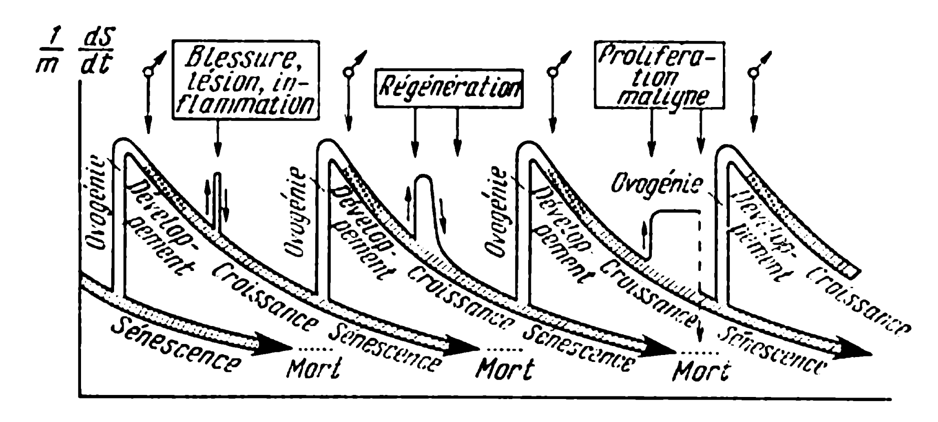


Fig. 1. Application du principe de Prigogine aux organismes (d'après Zotine et Zotina)

les organismes en train de vieillir, la théorie de Prigogine-Wiame est apparemment confirmée.

En 1969, A. Zotine et R. Zotina ont publié un article [18] décrivant en détail des données se rapportant au problème du développement, de la croissance et du vieillissement et sont arrivés à la conclusion qu'un écart stable de l'état stationnaire correspond aux périodes de l'ovogénie, aux stades de la prolifération maligne et à la période des altérations initiales dans la régénération. La production d'entropie était mesurée par la vitesse de la respiration ou de la production de chaleur. D'après ces auteurs, dans les processus de croissance, de développement et de vieillissement les organismes marquent une tendance à passer à des états de production minimale d'entropie.

D'après Zotine et Zotina (fig. 1) on peut juger à quel point la marche de développement de l'organisme répond au principe de Prigogine-Wiame.

I. Gyarmati [19] a récemment examiné d'un point de vue général les principes variationnels de la thermodynamique des états non équilibrés. Il estime que de même que les relations fondamentales de la mécanique et de l'électrodynamique peuvent être déduites de certains principes variationnels, celles de la thermodynamique sont également obtenues à partir d'un principe variationnel. Ce dernier a été originairement décrit par Onsager sous forme du principe de dissipation minimale d'énergie.

La loi de la production minimale d'entropie de Prigogine se rattachait, dans les travaux d'Ohno, aux conceptions d'Onsager.

Les généralisations de Gyarmati lui ont permis de formuler un principe analogue à celui de Gauss. Remarquons au préalable que le terme de « résistance » R, que l'on rencontre dans la thermodynamique irréversible, signifie une grandeur inverse du coefficient L (α dans nos désignations) dans les relations d'Onsager ; ces coefficients s'appellent coefficients de conductibilité, d'où la grandeur $1/L = R$ peut, naturellement, être appelée résistance.

En mécanique, la masse joue un rôle analogue à la résistance. Gyarmati établit une analogie entre la masse m et la résistance R, l'accélération a et la grandeur du flux I, la force newtonienne F et la force thermodynamique généralisée X, de façon que la relation thermodynamique $X = RI$ répond à la relation de la mécanique $F = am$. Gyarmati a montré que dans tous les systèmes thermodynamiques aux forces libres et résistances assignées, seules sont possibles des transformations irréversibles telles que la grandeur C, définie par l'expression

$$C \equiv \frac{1}{2} \sum_{i,\, k=1}^{f} R_{ik} \left(I_i - \sum_{s=1}^{f} L_{is} X_s\right) \left(I_k - \sum_{r=1}^{f} L_{kr} X_r\right) = \min,$$

ait la plus petite valeur (minimum de « contrainte »). La loi de la « moindre contrainte » a été déjà appliquée fructueusement dans différentes recherches et le sera probablement encore dans le domaine de la biologie théorique. Toutefois, le principe de Prigogine retient de plus en plus l'attention.

Les limitations des possibilités de ce principe résident dans les hypothèses de départ sur la nature des systèmes.

Tant que nous étudions des systèmes constitués d'une multitude d'éléments identiques, c'est-à-dire tant que nous restons dans la sphère des notions statistiques ou, d'autant plus, tant que nous ne dépassons pas les limites des théories phénoménologiques, nous ne pouvons espérer saisir les corrélations déterminées par des interactions moléculaires et, de plus, des interactions telles qu'on ne puisse tirer la moyenne de leurs résultats. Cette circonstance est de la plus haute importance. Si l'on divise l'organisme en sous-systèmes représentant des organes pris isolément, il s'avère que les processus de vieillissement se développent, premièrement, à des vitesses diverses et que, deuxièmement, ils commencent pratiquement dès la naissance. L'état dit formellement stationnaire, défini par des données se rapportant à l'entropie dans son ensemble, peut répondre à des états tout à fait divers des sous-systèmes et, comme ils sont tous reliés les uns aux autres, à des degrés tout à fait différents de stabilité de l'organisme.

Dans les systèmes statistiques, les écarts du principe de maximum d'entropie sont possibles dans de petits domaines de l'échelon moléculaire. Chez les organismes des écarts du principe du minimum de production d'entropie sont possibles dans des régions macrosco-

piques et l'atteinte d'une stabilité maximale dans le système organisme-milieu peut ne pas se rattacher au minimum θ.

§ 5. Problèmes de la stabilité de systèmes différents

Dans des conditions réelles et déterminées une transformation irréversible dans son état préstationnaire est capable de créer des structures plus hautement organisées que le milieu dans lequel la transformation a lieu. Ceci se rapporte également aux cas de connexion des transformations irréversibles obéissant aux relations d'Onsager.

Considérant l'évolution graduelle du système vers son état stationnaire, Prigogine fait remarquer qu'en même temps l'entropie peut diminuer. La division de la matière dans la thermodiffusion, par exemple, correspond à une diminution d'entropie.

Par conséquent, l'état préstationnaire est précisément la période où le phénomène irréversible élève le degré d'organisation du milieu, crée une situation qui est ensuite maintenue dans l'état stationnaire.

L'état préstationnaire est, si l'on peut s'exprimer ainsi, la « période créatrice » de la transformation irréversible.

Dans les systèmes chimiques et, apparemment, dans les systèmes biologiques sont possibles, comme l'a montré V. Andréev [20], non pas un seulement, mais plusieurs états stationnaires; de plus, les passages de l'un à l'autre doivent amener le système, pour un certain temps, dans le régime non stationnaire.

Prigogine et Volterra ont examiné les cas dans lesquels le système, sans atteindre un état stationnaire, évolue dans son « voisinage ». Les auteurs montrent la réalité de régimes non stationnaires durables qui sont les plus actifs du point de vue du développement des systèmes.

Il serait intéressant d'examiner, de ce point de vue, le problème du rythme en biologie. Avec une valeur de période appropriée, des influences rythmiques sur des systèmes assurent, probablement, des phénomènes non stationnaires très efficaces. En effet, des excitations périodiques possèdent une activité biologique beaucoup plus intense.

La subtilité du problème consiste, apparemment, en ce que, en raison de la croissance des gradients de forces dans le système donné, la faculté organisatrice ou, conventionnellement, le « potentiel organisationnel » passe par une certaine valeur maximale et diminue de nouveau pour des gradients très grands. Ceci est confirmé par le développement de mécanismes biologiques complexes, dont la destination consiste seulement à diviser les niveaux énergétiques en sous-niveaux sans laisser de trop grands gradients se produire.

La stabilité de tel ou tel état du système est définie par les conditions correspondantes.

Comparons les conditions de stabilité dans leur aspect général. La difficulté, dont il faut tenir compte, se ramène à l'exigence

que le passage à un état stable laisse invariables certains groupes de paramètres et les fonctions de distribution. Une lourde boule roulant sur un plan incliné, par exemple, ne doit pas s'évaporer pendant le mouvement. Si cela se produisait, le système se caractériserait déjà par d'autres fonctions et il faudrait formuler autrement les conditions de l'équilibre.

Ces conditions seront celles de l'équilibre thermodynamique et suivant l'état du milieu ambiant et la constance de tels ou tels paramètres, elles s'exprimeront sous forme d'inégalités renfermant les variations des fonctions thermodynamiques. D'autre part, il est parfaitement possible que le gaz dégagé par l'évaporation de la boule précitée se trouve dans un état éloigné de l'équilibre. Supposons, par exemple, que l'équilibre thermique soit dérangé et que le gaz se refroidisse, dégageant sa chaleur dans une direction quelconque; il se forme alors un flux qui, dans le cas général, n'est pas de caractère stationnaire.

Le passage à un état stable dans le flux répond au régime stationnaire et la dérivée de l'entropie par rapport au temps est, dans cet état, minimale. Ce sera un nouveau signe de stabilité, qui n'est pas propre aux autres phases de transformation du système initial.

Nous estimons rationnel de diviser tous les systèmes en plusieurs classes et ordres et de chercher précisément quelles fonctions varient de façon régulière lors du passage du système à l'état stable et permettent de trouver cet état, de le distinguer de tous les autres.

Appelons les systèmes mécaniques des systèmes du premier ordre. Pour eux, la condition de l'équilibre est que le travail virtuel des forces appliquées au système soit nul.

Les systèmes du deuxième ordre sont les systèmes thermodynamiques. Si le système est tel que son volume et son énergie interne soient constants, la condition d'un équilibre stable est le maximum d'entropie; si la pression et la température sont constantes, la condition correspondante est le minimum de potentiel isobare, etc.

Les systèmes du troisième ordre sont ceux qui représentent des « flux » de grandeurs diverses dans le sens qui leur est attribué dans la thermodynamique des transformations irréversibles. Ici, la condition de l'équilibre est la valeur minimale de la dérivée S_t de l'entropie par rapport au temps; de plus, les systèmes ayant atteint cet état sont stationnaires et stables : si l'on fait sortir le système de son état stable, il y revient de lui-même.

Les systèmes du quatrième ordre sont ceux dont la stabilité est maintenue aux dépens d'une régulation. Les systèmes biologiques entrent dans cette classe.

Le passage aux systèmes biologiques est la partie la plus difficile de ces raisonnements. Dans le monde vivant, la stabilisation est si étroitement liée à l'auto-organisation et à la régulation que l'on peut parler de l'autorégulation comme d'un trait caractéristique des mécanismes de stabilisation biologique. L'autorégulation est

également propre aux systèmes d'ordre inférieur: dans le principe de Le Chatelier, dans le comportement d'un flux stationnaire que l'on cherche à écarter du régime stationnaire on peut voir des signes que les systèmes simples sont également aptes à l'autorégulation. Cependant, la régulation que le chercheur rencontre en biologie se distingue par le fait qu'elle maintient et reproduit des structures dynamiques, remplissant le rôle d'éléments régulateurs du dispositif. Ces structures sont volumineuses par rapport aux dimensions de la plupart des molécules et possèdent des propriétés que les molécules n'ont pas; bien plus, pour la régulation sont employées des propriétés telles que la dureté mécanique, l'élasticité, la conductibilité électrique, les fonctions catalytiques, etc., que l'on peut reproduire au moyen de tout autres matériaux. Toutes les autres particularités des molécules dont sont créees les structures biologiques peuvent parfois empêcher les ensembles de molécules d'agir en accord avec les tâches de stabilisation et de régulation. C'est précisément pourquoi les structures régulatrices doivent être *dynamiques*, c'est-à-dire doivent constamment se détruire et renaître; alors, leurs propriétés individuelles « perturbatrices » n'auront pas le temps de se manifester.

Ce sont les régulateurs dynamiques qui forment les systèmes du quatrième ordre. Leur trait caractéristique, ce sont les rétroactions. L'action de ces feed-back a pour conséquence que la stabilisation du système des régulateurs s'avère liée à un déplacement contraint de systèmes d'un ordre inférieur (entrant dans la composition du régulateur) de l'équilibre propre à ces systèmes inférieurs.

Y a-t-il un sens à diviser tous les systèmes connus en de tels groupes ? Ne faut-il pas prendre en considération la possibilité de principe de créer un système thermodynamique à partir d'une multitude de systèmes mécaniques simples ? En effet, Gibbs a développé la théorie de l'équilibre thermodynamique sur la base de la théorie de Lagrange en généralisant le principe des déplacements virtuels.

Toutefois, la notion de température, étrangère à la mécanique et d'une si grande importance pour la définition des propriétés thermodynamiques, est introduite au moyen des représentations de la distribution la plus probable des particules suivant les cellules de l'espace des phases en tant que valeur inverse du facteur indéterminé dans la méthode de Lagrange.

Dans l'ensemble canonique de Gibbs apparaît la grandeur θ, analogue de la température, module de distribution, également liée à la probabilité. Par conséquent, l'équilibre est décrit au moyen de grandeurs privées de sens quand on les applique au système du premier ordre. D'où la singularité « qualitative » des systèmes du deuxième ordre, justifiant leur « autonomie ». Ce que nous avons noté par rapport aux flux indique qu'il est impossible d'interpréter les flux au moyen des notions de la thermodynamique classique. Pour caractériser un flux, le temps est nécessaire (c'est une grandeur que la thermodynamique n'utilise pas).

C'est pourquoi la division en ordres est tout à fait indiquée.

Il en découle que l'emploi de fonctions propres à un ordre donné n'est pas admissible pour caractériser des systèmes d'un autre ordre et ne fait naître que des malentendus. En effet, un système du troisième ordre, c'est-à-dire un flux, tend vers un état stationnaire quand la « production d'entropie » s'approche du minimum; l'entropie peut même alors diminuer. En utilisant l'entropie, on ne peut obtenir un critère fiable d'un état stable de systèmes du troisième ordre. En même temps, l'état stationnaire a une stabilité et le système auquel on la fait perdre revient à nouveau dans cet état.

Ces affirmations sont assez claires, mais néanmoins on tente assez souvent d'utiliser, pour décrire des systèmes biologiques, des fonctions caractéristiques des systèmes thermodynamiques; on se sert encore plus fréquemment pour ces systèmes du principe de minimum de production d'entropie. Dans le fond, de telles tentatives sont aussi mal fondées que celles d'interpréter l'origine de la vie au moyen des lois de la mécanique. L'erreur en rapport avec l'emploi d'une fonction « hétérogène » vis-à-vis du système donné est d'autant plus facilement perceptible que les ordres des systèmes se distinguent plus fortement les uns des autres.

La question centrale dans cette classification des systèmes reste celle-ci: pourquoi les systèmes primaires qui précédèrent l'apparition de la vie ont-ils commencé par se développer dans la voie de la formation de systèmes régulateurs, le « matériel » dont ils se servaient étant resté presque invariable?

CHAPITRE III

PRINCIPALES NOTIONS DE LA THERMODYNAMIQUE STATISTIQUE

§ 1. Analyse statistique des systèmes moléculaires

Il va de soi que l'analyse des systèmes biologiques à partir des positions de la thermodynamique « pure » ne pouvait donner beaucoup *a priori*. Il est difficile d'espérer un autre résultat sans prendre en considération ni les molécules, ni le temps pendant lequel elles se modifient. Reconnaissons donc que les molécules existent et admettons que leurs interactions soient si faibles qu'elles ne permettent d'assurer qu'un échange d'énergie entre elles. Certes, cet aspect ne satisfait pas non plus le biologiste, mais l'appareil de la mécanique statistique rend beaucoup plus clairs les principes de la thermodynamique et introduit la représentation des fonctions de distribution dont il serait difficile de surestimer le rôle.

Envisageons le système le plus élémentaire, celui d'un gaz parfait. Supposons que l'état de ce système, constitué d'un très grand nombre de molécules, soit déterminé par les valeurs des coordonnées $q_1, q_2, \ldots, q_n$ et par les valeurs des impulsions $p_1, p_2, \ldots, p_n$.

Peut-on, en se servant des lois de la mécanique, décrire l'état du système à un moment donné ? Il faudrait alors établir un nombre inimaginable d'équations du mouvement de particules et pourtant le résultat serait bien mince, car on ne connaît pas les conditions initiales et, sans les connaître, on ne peut résoudre des équations différentielles.

Apparemment, pour étudier de tels systèmes, il faut appliquer une méthode basée sur un tout autre principe, rendant superflu le travail désespérément inutile d'établir un nombre énorme d'équations.

En mécanique statistique, les grandeurs thermodynamiques en état d'équilibre du système sont obtenues comme les moyennes de certaines fonctions de coordonnées et d'impulsions de particules prises en un intervalle de temps infiniment grand.

La théorie statistique part de la notion de modèle moléculaire du système étudié, et comme il peut y avoir, évidemment, des écarts de la valeur moyenne, la mécanique statistique s'intéresse également au tableau moléculaire des fluctuations, c'est-à-dire des déplacements d'équilibre locaux.

Opérant sur des probabilités, la théorie statistique a posé le problème de la définition précise de la notion de probabilité. Si une variable quelconque x prend les valeurs $x_1, x_2, x_3, \ldots, x_n$, la somme des probabilités est w_{xi}

$$\sum w_{xi} = 1,$$

car la variable x doit obligatoirement avoir une valeur quelconque. Cette expression est la définition de la fonction w, c'est-à-dire de la probabilité. Mises a rattaché la définition de la probabilité à celle de la collectivité. La collectivité signifie une succession de valeurs de la variable.

La probabilité est la limite du rapport du nombre $n(x)$ (des valeurs données de x) au nombre n, quand n (nombre de valeurs dans la collectivité) tend vers l'infini :

$$w(x) = \lim_{n \to \infty} \frac{n(x)}{n}. \qquad \text{(III,1)}$$

Si dans la série de n on choisit des sous-séries n', on obtient :

$$w'(x) = \lim_{n' \to \infty} \frac{n'(x)}{n'} \quad \text{et} \quad \frac{w(x_1)}{w'(x_2)} = \frac{n(x_1)}{n(x_2)}.$$

Par conséquent, la probabilité d'une certaine valeur de X est d'autant plus grande que plus la fréquence de son apparition dans la série est grande.

La notion de probabilité n'est pas utilisée par la mécanique classique. Du point de vue de cette science, si un observateur suivait chaque molécule gazeuse, il trouverait que le mouvement de la molécule est rigoureusement déterminé et qu'il n'y a nul besoin d'introduire la notion de probabilité. Mais si, lors de l'étude de cette collectivité des particules, il n'est pas possible de suivre toutes les particules, on indique le temps relatif pendant lequel le système se trouve dans l'état donné et l'on considère ce temps comme la mesure de la probabilité.

Le « mouvement » des systèmes d'états moins probables à des états plus probables répond, du point de vue thermodynamique, à la croissance de l'entropie et il est irréversible. Mais la possibilité de fonder les lois thermodynamiques sur la mécanique et la notion de probabilité crée un problème particulier, étant donné que par rapport au temps les lois de la mécanique sont réversibles. Les systèmes mécaniques limités dans l'espace, dont l'énergie complète ne peut être inférieure à une certaine valeur minimale, se comportent de façon telle qu'à la suite d'un intervalle de temps déterminé le système revient à n'importe quel état initial (théorème de Poincaré-Zermelo). En substance, ceci signifie la réversibilité de toute transformation « irréversible ». L'irréversibilité macroscopique n'est, de cette façon, observée que pour certains intervalles de temps (peut-être pas très grands). Les systèmes possédant ces propriétés sont dits ergodiques. La preuve de l'ergodicité de tel ou tel système soulève des doutes dans de nombreux cas.

Si un système moléculaire possédant une énergie déterminée se trouve en équilibre, la constance de l'énergie du système ne signifie pas que toutes ses molécules ont une seule et même énergie. Les molécules se meuvent, se heurtent, il se produit entre elles un échange d'énergie et l'état d'équilibre se distingue des autres par le fait que

l'énergie dans cet état est distribuée d'une façon déterminée entre les molécules.

Supposons que le système représente un gaz parfait ayant un nombre de molécules N. Le nombre de molécules ayant des coordonnées dans les limites de x à $x + dx$, de y à $y + dy$, de z à $z + dz$ et respectivement des impulsions dans les limites de p_x à $p_x + dp_x$, de p_y à $p_y + dp_y$, de p_z à $p_z + dp_z$ est égal à

$$dN = \rho N\, dx\, dy\, dz\, dp_x\, dp_y\, dp_z, \qquad \text{(III,2)}$$

où dN est le nombre de molécules cherché; $dx\, dp\, dz = d\omega$ le volume élémentaire du gaz; ρ la fonction de distribution ou ce qu'on appelle la densité de probabilité. Elle reflète les particularités individuelles de la distribution. Essayons d'étudier cette fonction pour le même système.

Partageons toutes les molécules gazeuses en groupes de façon que dans chacun de ces groupes entrent des molécules ayant une énergie dans les limites de ε_i à $\varepsilon_i + d\varepsilon_i$, c'est-à-dire que n_1 molécules aient une énergie ε_1, n_2 — ε_2, n_3 — ε_3, etc. Ainsi, les molécules sont réparties suivant les « cellules » énergétiques. Les limitations imposées au système se ramènent à la constance du nombre total de molécules $\sum n_i = N$ et à la constance de l'énergie E

$$\sum \varepsilon_1 n_i = E. \qquad \text{(III,3)}$$

Si le système est revenu en équilibre, l'entropie est maximale et sa variation nulle

$$\sigma S = 0. \qquad \text{(III,4)}$$

L. Boltzmann a exprimé l'idée profonde de la liaison de l'entropie S à la probabilité d'état w. La relation connue

$$S = k \ln w,$$

écrite sous cette forme par Planck, a immortalisé le nom de Boltzmann. La probabilité (thermodynamique) est définie par le nombre des états microscopiques réalisant l'état macroscopique donné. L'état macroscopique est caractérisé par une valeur déterminée de variables macroscopiques d'énergie, de volume, de température du système donné.

Le calcul de la probabilité d'après Boltzmann suppose que si l'on a interverti des molécules « numérotées » entre les cellules, on obtient un nouvel état microscopique. Pour deux relations énergétiques ε_1 et ε_2 par exemple, les positions de trois molécules 1, 2, 3

1 2	3	1 3	2	2 3	1
ε_1	ε_2	ε_1	ε_2	ε_1	ε_2

sont considérées différentes, bien que les molécules soient en fait identiques. D'où le nombre d'états microscopiques (ε_1 et ε_2), autre-

ment dit la probabilité

$$w = \frac{N!}{n_1!\, n_2!\, n_3! \ldots}.$$

Gibbs remarqua que si les interversions données ne sont pas considérées comme créant de nouveaux états microscopiques, il faut encore diviser par $N!$ l'expression pour w, autrement dit:

$$w_G = \frac{1}{n_1!\, n_2!} = \frac{1}{\Pi n_i!}.$$

En utilisant la formule de Stirling

$$n! \simeq e^{-n} n^n,$$

nous trouvons pour la méthode de Boltzmann et celle de Gibbs deux expressions différentes de l'entropie:

$$S_B = k \ln w = kN \ln N - k \sum n_i \ln n_i; \qquad \text{(III,5)}$$

$$S_G = kN - k \sum n_i \ln n_i. \qquad \text{(III,6)}$$

L'expression S_G conduit au paradoxe connu de Gibbs; S_B ne mène à aucun paradoxe.

Si l'on conjugue la condition

$$\left.\begin{array}{l} \sum n_i = N, \\ \sum n_i \varepsilon_i = E, \\ \delta S = 0, \end{array}\right\} \qquad \text{(III,7)}$$

on peut trouver (indifféremment qu'on ait pris S_B ou S_G) une relation connue, exprimant la loi de la distribution suivant les cellules (c'est-à-dire suivant les énergies) pour l'état d'équilibre:

$$n_i = Ae^{-\varepsilon_i/kT}, \qquad \text{(III,8)}$$

où

$$A = \frac{N}{\sum e^{-\varepsilon_i/kT}}.$$

C'est la relation (III,8) qui représente la fonction de distribution caractérisant l'état d'équilibre du système. Remarquons que du point de vue de la statistique, ce sont les états réalisés par le plus grand nombre de moyens qui sont les plus probables. C'est ce qui ne se passe pas dans les systèmes biologiques dont l'unicité de l'organisation et l'impossibilité presque totale de varier la structure à volonté (même si son énergie restait constante) constituent le trait typique.

Supposons que pour un certain temps nous ayons isolé une partie de l'espace avec l'organisme qu'elle contient. La fonction de distribution dans cet espace s'écarterait fortement de celle de l'équilibre précisément là où se trouve l'organisme.

Il va de soi qu'un système « avec un organisme » ne serait pas équilibré dans son ensemble et devrait, en fin de compte, arriver à l'état d'équilibre.

Le théorème de Nyquist, connu en physique statistique, affirme que le passage d'un système perturbé à l'équilibre est analogue à l'équilibration d'une fluctuation.

Rien de semblable ne se produit dans un système incluant un organisme, même si on l'isole artificiellement. L'organisme conservera un certain temps ses fonctions de distribution et cela durera jusqu'à sa mort, après quoi la tendance à l'équilibre s'exprimera par des phénomènes bien connus en thermodynamique.

Toutefois, pour nos raisonnements, nous avons pris comme modèle de départ un système très simple, un gaz parfait et, de plus, on ne sait pas si l'entropie doit augmenter uniformément quand le système passe à l'équilibre.

Ces considérations doivent être examinées plus en détail ; nous discuterons pour commencer la question de la possibilité d'une analyse statistique d'un plus large cercle de systèmes (fluides, solides, etc.) et nous passerons ensuite à la question de la monotonie de la croissance de l'entropie. L'analyse statistique permet de tirer d'importantes conclusions dans ce sens en appliquant la méthode des ensembles de Gibbs.

Servons-nous d'un système de coordonnées dans l'espace à $2n$ dimensions. Dans cet espace imaginaire (espace Γ) l'état d'un système de n particules est représenté par un point à $2n$ coordonnées, dont n sont des coordonnées spatiales q_i et n autres, des coordonnées d'impulsions p_i.

Dans la suite, nous nous servirons, pour la caractéristique des systèmes, de l'espace μ et de l'espace Γ. Le terme « espace » est conventionnel. Un point dans l'espace signifie un ensemble de valeurs de paramètres, déterminant l'état d'une molécule (μ) ou de tout le système (Γ). Si la molécule possède les propriétés d'une particule de gaz parfait, c'est-à-dire si elle a trois degrés de liberté, l'espace μ aura 6 dimensions: q_1, q_2, q_3 coordonnées spatiales et p_1, p_2 et p_3 composantes d'impulsion. Ce sont ces six nombres qui définissent l'état de la molécule. Si la molécule a f degrés de liberté, l'espace μ aura $2f$ dimensions.

L'espace Γ est utilisé pour les grandes collectivités de particules. Si le gaz comprend n molécules, l'espace Γ aura $2fn$ dimensions. Ces genres d'espace sont ordinairement appelés espaces des phases.

Le produit

$$dq_1\, dq_2 \ldots dq_n\, dp_1\, dp_2 \ldots dp_n = d\omega$$

est appelé volume élémentaire par analogie avec l'espace à trois dimensions.

L'idée essentielle de Gibbs consiste à substituer, à la série des états du système donné dans le temps, un ensemble de tous les états possibles considérés à un moment donné.

Si l'on pouvait, par exemple, tourner un film montrant tous les états des molécules d'une quantité donnée de gaz et, découpant la pellicule en cadres isolés, les examiner comme un tableau général, ce tableau nous montrerait un ensemble statistique de systèmes. Ces systèmes sont de nature identique, mais ils diffèrent par leurs conditions initiales. Chaque état, chaque terme de l'ensemble répond à un point dans l'espace des phases. L'état de tout l'ensemble est représenté par un ensemble de points phasiques.

Si l'ensemble est constitué de systèmes d'énergies quasi égales, c'est-à-dire si l'ensemble reflète le comportement du système isolé, on l'appelle microcanonique.

Mais si les systèmes possèdent des énergies différentes et peuvent échanger leur énergie avec un certain système très grand jouant le rôle d'un thermostat, on obtient un ensemble canonique. Aucune limitation n'est alors imposée à la nature des systèmes.

Un résultat remarquable des travaux de Gibbs a été la conclusion que, dans ce cas, l'énergie est distribuée entre les termes de l'ensemble par une loi exponentielle.

Désignant par

$$dq_1\, dq_2\, dq_3 \ldots dq_n \equiv dv_q$$

le produit des coordonnées géométriques différentielles et celui des coordonnées dynamiques (impulsions) par

$$dp_1\, dp_2\, dp_3 \ldots dp_n \equiv dv_p$$

nous obtenons, d'après Gibbs, pour le nombre des termes de l'ensemble dN dont l'énergie se trouve dans les limites entre E et $E + dE$, l'expression

$$dN = e^{\frac{\psi - E}{\theta}}\, dv_q\, dv_p. \qquad \text{(III,9)}$$

Comme le montre (III,9), dN est proportionnel au volume élémentaire:

$$dv_q\, dv_p = d\omega$$

de l'espace des phases et à la grandeur $e^{\frac{\psi - E}{\theta}}$ qu'il est rationnel de rattacher à la probabilité; en effet, selon Boltzmann, la probabilité est $\omega = e^{S/k}$. C'est pourquoi θ représente l'analogue de la température.

Dans ce cas général, l'entropie est définie par l'expression

$$\eta = -\ln \int d\omega.$$

Ainsi, elle est proportionnelle au logarithme du volume de l'espace des phases dans lequel peuvent se trouver les molécules du système.

La grandeur ψ est l'analogue de l'énergie libre d'après Gibbs, de façon que

$$d\psi = \eta\, d\theta - \sum A_i\, da_i, \qquad \text{(III,10)}$$

où A_i est la force généralisée; $A_i = -\left(\frac{\partial E}{\partial a_i}\right)_{aj}$. Les grandeurs a_i décrivent les actions du milieu extérieur sur le système, provoquant une variation de l'énergie de celui-ci. C'est pourquoi la dérivée $\partial E/\partial a$ est appelée force généralisée.

Si l'on admet que l'élément de volume de l'espace des phases $dv_q\, dv_p$ est le volume correspondant à un terme de l'ensemble

$$d\omega = \frac{dv_q\, dv_p}{N}, \qquad \text{(III,11)}$$

la part des systèmes ayant de l'énergie dans les limites de E à $E + dE$ sera égale à

$$\frac{dN}{N} = e^{\frac{\psi - E}{\theta}}\, d\omega \qquad \text{(III,12)}$$

ou

$$N = \int dN = \int N e^{\frac{\psi - E}{\theta}}\, d\omega = N \int e^{\frac{\psi - E}{\theta}}\, d\omega,$$

$$\int e^{\frac{\psi - E}{\theta}}\, d\omega = 1,$$

$$\int e^{\frac{\psi - E}{\theta}}\, d\omega = \int e^{\frac{\psi}{\theta}} e^{\frac{-E}{\theta}}\, d\omega = e^{\frac{\psi}{\theta}} \int e^{\frac{-E}{\theta}}\, d\omega = 1,$$

$$e^{-\psi/\theta} = \int e^{\frac{-E}{\theta}}\, d\omega,$$

d'où

$$-\psi = \theta \ln \int e^{\frac{-E}{\theta}}\, d\omega, \qquad \text{(III,13)}$$

c'est-à-dire, l'énergie libre de Gibbs est égale, dans le cas général, à la valeur θ multipliée par ce qu'on appelle l'intégrale des états $\int e^{-E/\theta}\, d\omega$, analogue aux sommes d'états ordinaires.

§ 2. Théorème de Liouville

En choisissant des conditions initiales diverses, représentons-nous les états possibles du système donné. Chacun d'eux correspond à un certain point dans l'espace Γ et tous les états, dont le nombre peut être aussi grand que l'on veut, forment un ensemble de points. Les points représentant l'ensemble se disposeront dans un certain volume de l'espace Γ. Que fera ce volume dans les instants suivants ? Comment variera-t-il dans le temps ? Pour répondre à cette question, on considère le mouvement des points dans l'espace Γ (de même qu'en hydrodynamique on considère le mouvement des particules fluides). C'est ce qui permet d'utiliser l'équation de continuité d'Euler. Séparons un volume élémentaire dv. Le nombre de

systèmes qu'il comprend est égal à

$$dN = \rho\,(p_1 p_2 \ldots p_n;\ q_1 q_2 \ldots q_n,\ t)\,dv, \qquad \text{(III,14)}$$

où t est le temps; ρ une fonction appelée densité de distribution.

Supposons que le fluide se déplace dans un espace à trois dimensions et soit dv un petit volume de fluide. Avec le temps, certaines molécules entrent dans le volume dv et certaines autres en sortent. La variation de densité des molécules (points) à l'intérieur d'un volume égal à l'unité en dt est $\frac{\partial \rho}{\partial t} dt$ et la variation de nombre des molécules dans le volume dv est égale à

$$\frac{\partial \rho}{\partial t}\, dt\, dx\, dy\, dz \ldots,$$

c'est-à-dire elle est égale à l'augmentation de la quantité de fluide dans le volume donné. La variation ρ dans le temps dt, soit $\frac{\partial \rho}{\partial t}$, sur l'axe de coordonnées envisagé (sur OX par exemple) peut être exprimée au moyen de la vitesse u des molécules sous une forme un peu différente:

$$u = \frac{\partial x}{\partial t} \quad \text{et} \quad \frac{\partial \rho}{\partial t} = -\frac{\partial (\rho u)}{dx},$$

et sur trois axes respectivement

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -\left[\frac{\partial (\rho u)}{\partial x} + \frac{\partial (\rho u)}{\partial y} + \frac{\partial (\rho u)}{\partial z}\right]. \qquad \text{(III,15)}$$

Dans l'espace Γ, chaque point a deux coordonnées (p et q); les vitesses de variation des coordonnées sont $\dot{p}$ et $\dot{q}$ (le point représente la dérivée par rapport au temps), et au lieu de la relation (III,15), on obtient pour la variation de densité de distribution l'égalité

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -\left[\frac{\partial (\rho \dot{q}_k)}{\partial q_k} + \frac{\partial (\rho \dot{p}_k)}{\partial p_k}\right]. \qquad \text{(III,16)}$$

Tout le système a $6N$ degrés de liberté ($3N$ coordonnées et $3N$ impulsions). Pour tout le système on trouve alors:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -\sum_{6N}\left[\frac{\partial (\rho \dot{q}_k)}{\partial q_k} + \frac{\partial (\rho \dot{p}_k)}{\partial p_k}\right].$$

En différentiant, on a:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -\sum\left(\dot{q}_k \frac{\partial \rho}{\partial q_k} + \dot{p}_k \frac{\partial \rho}{\partial p_k}\right) - \rho \sum\left(\frac{\partial \dot{q}_k}{\partial q_k} + \frac{\partial \dot{p}_k}{\partial p_k}\right), \qquad \text{(III,17)}$$

où $\dot{\rho}$ est une fonction arbitraire des coordonnées, des impulsions et du temps. Pour abréger l'écriture, supposons qu'il n'y ait que deux coordonnées p_k et q_k, c'est-à-dire que

$$\rho = \rho\,(q_k,\ p_k,\ t)$$

ou

$$\frac{d\rho}{dt} = \dot{q}_k \frac{\partial \rho}{\partial q_k} + \dot{p}_k \frac{\partial \rho}{\partial p_k} + \frac{\partial \rho}{\partial t}. \qquad \text{(III,18)}$$

Pour toutes les coordonnées, par conséquent,

$$\frac{d\rho}{dt} = \sum \left(\dot{q}_k \frac{\partial \rho}{\partial q_k} + \dot{p}_k \frac{\partial \rho}{\partial p_k} \right) + \frac{\partial \rho}{\partial t}. \qquad \text{(III,19)}$$

En portant (III,19) dans (III,17), on obtient:

$$\frac{d\rho}{dt} = -\rho \sum \left(\frac{\partial \dot{q}_k}{\partial q_k} + \frac{\partial \dot{p}_k}{\partial p_k} \right). \qquad \text{(III,20)}$$

La relation (III,20) a un aspect tout à fait général. Toutefois, la mécanique indique une corrélation importante entre $\dot{p}_k$, $\dot{q}_k$ et l'énergie du système. Ce sont les relations bien connues du mouvement de Hamilton:

$$\dot{p}_k = -\frac{\partial H}{\partial q_k} \quad \text{et} \quad \dot{q}_k = \frac{\partial H}{\partial p_k}, \qquad \text{(III,21)}$$

où H est l'énergie totale.

Si l'on porte (III,21) dans (III,20), il s'avère que

$$\sum \left(\frac{\partial \dot{q}_k}{\partial q_k} + \frac{\partial \dot{p}_k}{\partial p_k} \right) = 0$$

ou bien

$$\frac{d\rho}{dt} = 0. \qquad \text{(III,22)}$$

En comparant (III,22) avec (III,19), on voit que

$$\frac{d\rho}{dt} + \sum \left[\frac{\partial H}{\partial p_k} \frac{\partial \rho}{\partial q_k} - \frac{\partial H}{\partial q_k} \frac{\partial \rho}{\partial p_k} \right] = 0. \qquad \text{(III,23)}$$

En hydrodynamique, un résultat analogue à (III,22) est écrit sous la forme:

$$\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial u}{\partial y} + \frac{\partial u}{\partial z} = 0,$$

et il signifie que la densité du fluide ne dépend pas du temps.

Dans l'espace Γ (III,23) signifie la constance de la densité des points phasiques. L'ensemble des points phasiques se comporte comme un liquide incompressible. C'est le théorème de Liouville. La valeur ρ est constante pour le volume dv qui se déplace, mais si l'on enregistre la valeur ρ en un lieu, la variation de ρ dans le temps suivra la relation

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -\sum \left(\dot{q}_k \frac{\partial \rho}{\partial q_k} + \dot{p}_k \frac{\partial \rho}{\partial p_k} \right). \qquad \text{(III.24)}$$

On soulignera que la loi exprimée par le théorème de Liouville reflète les propriétés de systèmes obéissant aux équations de Hamilton, c'est-à-dire de systèmes de la mécanique classique.

Le mouvement d'un certain volume dv dans l'espace Γ est comparé à celui d'une goutte colorée en milieu fluide: la forme de la goutte change, mais son volume et sa densité restent constants.

Pour toute fonction d'une système f dépendant de coordonnées généralisées q et p, on peut écrire:

$$\frac{df}{dt} = \sum^{n} \left[\frac{\partial f}{\partial q_k} \dot{q}_k + \frac{\partial f}{\partial p_k} \dot{p}_k \right] =$$

$$= \sum^{n} \left[\frac{\partial f}{\partial q_k} \frac{\partial H}{\partial p_k} - \frac{\partial f}{\partial p_k} \frac{\partial H}{\partial q_k} \right] = [f, H], \qquad \text{(III,25)}$$

c'est-à-dire qu'on peut représenter sa dépendance vis-à-vis du temps par les dérivées f et H par rapport aux coordonnées p et q. Cette dépendance découle des équations de Hamilton pour les systèmes conservatifs (dans lesquels la grandeur H ne dépend explicitement pas du temps), elle est donc d'un caractère tout à fait général. Le symbole $[f, H]$ est appelé crochets de Poisson. Au moyen des crochets de Poisson, la relation de Liouville s'écrit très simplement

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = [H, \rho]. \qquad \text{(III,26)}$$

S'il s'agit de l'intégration des équations du mouvement, il est indifférent, d'une manière générale, que l'on intègre les équations canoniques précitées ou que l'on résolve la relation de Liouville, mais l'étude de cette relation par Prigogine a montré qu'elle peut servir de moyen efficace d'investigation de toute une série de problèmes fondamentaux de mécanique statistique de systèmes non équilibrés. Prigogine a attiré l'attention sur la ressemblance formelle entre la relation de Liouville et celle de Schrödinger et s'est servi de l'appareil mathématique bien au point de la mécanique ondulatoire pour analyser les problèmes de la mécanique statistique non équilibrée [21].

Pour découvrir une analogie entre les équations de Schrödinger et de Liouville, multiplions, comme l'a fait Prigogine, la relation (III,26) par $i = \sqrt{-1}$. Appelons le symbole $L \equiv -i \left(\frac{\partial H}{\partial p} \frac{\partial}{\partial q} - \frac{\partial H}{\partial q} \frac{\partial}{\partial p} \right)$ opérateur de Liouville. La multiplication par i est rationnelle, étant donné que, dans ce cas, l'opérateur obtenu possède les propriétés de l'opérateur d'Hermite. Ces opérateurs, on le sait, permettent des interversions du type :

$$\int f_m^*(Lf_n)\, dpdq = \int f_n(Lf_m^*)\, dpdq.$$

Après multiplication par l'unité imaginaire, on peut écrire la relation de Liouville sous la forme :

$$i \frac{\partial \rho}{\partial t} = L\rho.$$

Maintenant, on peut dire que si l'état de l'ensemble de systèmes est déterminé par la fonction ρ et que

$$\overline{F} = \int \Pi dq \Pi dp F\rho,$$

où F est une fonction arbitraire de p et q, $\bar{F}$ la valeur moyenne de la fonction, la variation de cet état, c'est-à-dire l'évolution du système, est décrite par l'opérateur de Liouville L.

Prigogine a confronté successivement les propriétés de l'opérateur L avec celles des opérateurs de la mécanique quantique et a montré que dans un espace des phases, le principe de superposition est juste, c'est-à-dire que si les densités de distributions ρ_1 et ρ_2 sont des solutions des équations canoniques, la combinaison linéaire $a_1\rho_1 + a_2\rho_2$ en sera une aussi.

L'opérateur L a, de même que ceux de la mécanique quantique, ses propres fonctions φ et ses propres valeurs λ pour le spectre discret, de sorte que

$$L\varphi_k = \lambda_k\varphi_k,$$

où λ est une grandeur réelle. Les fonctions λ_i et λ_j, répondant à différentes valeurs de λ, sont orthogonales, c'est-à-dire

$$\int \varphi_i^k \varphi_j dpdq = 0 \qquad (i \neq j).$$

La condition de normalisation est également juste (pour un choix approprié du coefficient dans la relation $L\varphi = \lambda\varphi$) :

$$\int |\varphi_i|^2 dpdq = 1,$$

de sorte que le système des fonctions propres de L s'avère orthonormé. C'est pourquoi toute fonction $f(p, q)$ peut être représentée sous la forme d'une somme $f(p, q) = \sum_k a_k\varphi_k(p, q)$:

$$[a_k = \int f(p, q)\, \varphi_k^*(p, q)\, dpdq].$$

Du point de vue de la mécanique statistique, la caractéristique des systèmes équilibrés représente un pas important dans la connaissance des particularités des systèmes réels, biologiques en particulier. La distribution des systèmes suivant les énergies est confrontée avec la distribution de molécules suivant les énergies et il s'avère que les fonctions décrivant ces distributions sont de structure identique. Déjà, la notion de fonction de distribution, qui n'est nullement propre à la thermodynamique classique, de même que la fonction de probabilité qui lui est rattachée élargissent les possibilités des recherches. Cependant, l'utilisation de grandeurs ramenées à des moyennes pour caractériser des systèmes macroscopiques limitent les perspectives. En effet, rien n'est moins approprié à l'étude des objets biologiques que le mode de médiation des valeurs relatives aux ensembles moléculaires. Quand il s'agit d'un organisme, densité moyenne, concentration moyenne, conductibilité électrique moyenne, composition chimique moyenne ne donnent rien qui permette de juger du mécanisme et de la nature des phénomènes vitaux.

Les théories statistiques se trouvent dans une situation singulière en face d'objets tels que les êtres vivants : d'une part, les processus s'y déroulent au niveau moléculaire, c'est-à-dire ce sont des systèmes constitués d'un très grand nombre de particules ; d'autre part, le comportement de groupes de molécules dépend si fortement des propriétés des diverses molécules et de leurs associations qu'il ne justifie déjà plus les pronostics statistiques. En effet, il est assez difficile d'étudier, par exemple, l'humanité en se servant de la

méthode des ensembles de Gibbs et en caractérisant l'objet au moyen seulement de la distribution suivant les énergies.

Si l'on admet que dans une population (que ce soit l'humanité, une fourmilière, une colonie de bactéries, etc.) un exemplaire vivant est l'analogue d'une molécule, il faudra reconnaître que, dans son évolution, il passe par les mêmes états que toute la population. La difficulté consiste en ce que la distribution suivant les énergies n'est pas de caractère exponentiel. Les valeurs des énergies possibles restent dans des limites étroites et le nombre des individus porteurs d'énergies particulièrement grandes est nul. L'impossibilité de traiter de tels systèmes par la méthode de Gibbs découle également du fait que, d'une façon générale, l'énergie ne définit pas l'état des systèmes vivants et la marche de leur développement. En revanche, dans les systèmes biologiques, des connexions de la plus grande diversité, entretenant les niveaux d'organisation et négligées dans l'approche simplement statistique, jouent un rôle énorme *.

La tentative de traiter le comportement d'une population d'êtres humains du point de vue de la statistique basée sur la représentation d'un certain équilibre conventionnel dans un tel système mérite notre attention.

N. Kobozev [22] a exprimé l'opinion que dans tout phénomène on peut découvrir une certaine orientation (une composante « vectorielle » d'après la terminologie de Kobozev) à côté de traits exigeant une approche statistique (une composante « brownienne ») et a étudié sous cet aspect les mouvements des insectes et des animaux se trouvant sous l'influence de facteurs agissant chaotiquement. Il s'est avéré que, par exemple, un insecte atteint de lésions des ganglions nerveux, c'est-à-dire privé de son appareil de coordination, se déplace à peu près d'après les lois du mouvement brownien; un animal normal (couleuvre) étudiant le milieu environnant se comporte de façon analogue, mais une composante « vectorielle » vient s'ajouter à ses « essais » de mouvement statistiquement répartis — l'animal cherche à échapper à l'expérimentateur.

Le plus intéressant dans la confrontation des systèmes vivants et non vivants, c'est que dans le système non vivant on découvre aussitôt la tendance à passer de l'état non équilibré à l'état en équilibre qui est décrit par la distribution de Gibbs et caractérisé par la fonction de Maxwell-Boltzmann. Un système vivant, abandonné à lui-même dans des conditions inhabituelles pour lui, commence par se comporter « statistiquement », puis il s'écarte de cette forme de comportement et emprunte une autre fonction de distribution non équilibrée dans le sens habituel. Les mouvements chaotiques « browniens » (d'après Kobozev) sont typiques de la période

* La loi selon laquelle le développement de l'individu répète l'évolution de l'espèce a, sans conteste, un sens très profond, mais dans le désir d'établir une analogie avec l'hypothèse ergodique, il faudrait fortement modifier les notions de départ.

d'orientation et de recherche dans les interactions organisme-milieu; dès que les connexions organisme-milieu se sont établies, les lois statistiques simples ne sont plus valables pour le pronostic de l'état du système dans son ensemble.

Le terme « système vivant » se rapporte en effet à une partie d'un système ouvert; nous avons débattu plus haut la question de la possibilité de le considérer comme isolé. Toutefois, les déplacements d'équilibre pour la partie du système renfermant des organismes vivants ne peuvent être décrits au moyen de la théorie statistique.

C'est pourquoi l'investigation ultérieure devra être menée en étudiant les lois générales du mouvement des systèmes vers l'équilibre. les particularités des connexions dans des systèmes complexes et leur influence sur les fonctions de distribution de systèmes non équilibrés.

§ 3. Systèmes non équilibrés. Equation cinétique. Fonctions de distribution

Si un système n'est pas équilibré, d'une façon générale, sa fonction de distribution varie dans le temps.

Le nombre de molécules passant de l'état i à l'état k peut être exprimé par la relation

$$-\frac{dN_i}{dt} = \sum q_i w_{ik} (N_i - N_k), \qquad \text{(III,27)}$$

où N_i et N_k sont le nombre de molécules dans l'un et l'autre états; w_{ik} les probabilités de passages; q_i le poids statistique de l'état i indiquant combien de molécules se trouvent dans cet état (dégénérescence de l'état).

La complexité de la résolution de telles équations réside en ce que les probabilités mêmes sont des fonctions du nombre des particules. On ne parvient à trouver une dépendance de la fonction par rapport au temps que pour un petit nombre de systèmes simples. Cette dépendance est traduite par une équation cinétique, et les difficultés de constituer celle-ci sont en rapport avec le caractère des interactions entre les particules.

Si, entre les particules, agissent des forces se manifestant seulement à de courtes distances, c'est-à-dire pendant les collisions des particules entre elles, tout le système se rapproche d'un gaz parfait par ses propriétés et, dans ce cas, on peut établir son équation cinétique. Ce ne sont pas seulement les gaz parfaits au sens habituel qui se rapportent à de tels systèmes, mais aussi le gaz électronique dans les métaux, le gaz de neutrons thermiques, etc. On peut aussi établir une équation cinétique pour des systèmes de type plasma à haute température où les forces agissent à longue distance. Pour les systèmes biologiques, un problème de ce genre n'est guère résoluble. Les équations cinétiques déduites en tenant compte de ces

restrictions sont de peu d'utilité, étant donné que les restrictions portent sur les particularités les plus importantes des structures cellulaires; les molécules dans les cellules ne peuvent aucunement être considérées comme entièrement libres, les interactions entre elles sont conditionnées par une multitude de connexions de nature complexe. Nous examinerons néanmoins brièvement l'équation cinétique de Boltzmann (dite intégro-différentielle) qui illustre la méthode d'étude la plus importante des systèmes non équilibrés.

Faisons se déplacer le système de son équilibre, après quoi une transformation irréversible dont la description exige déjà des caractéristiques temporelles se déclenche dans le système. Dans le monde où naquit la vie, les transformations irréversibles conduisant les systèmes vers des états plus probables dans le sens classique, se combinent à des processus élevant le niveau d'organisation. Les deux types de processus sont indissolublement liés, mais historiquement le premier type a d'abord attiré l'attention des physiciens, ce qui était naturel, car cela permettait de commencer par l'objet le moins complexe.

Dans un système non équilibré du type indiqué la fonction de distribution dépend des coordonnées, des impulsions et du temps. Désignons par dn le nombre des particules dont les impulsions sont comprises dans les limites dp * et dont les coordonnées se trouvent dans $d\omega$; les points représentatifs de ces particules sont situés dans un élément de l'espace des phases égal à $dp\, dv$. Désignons par r le rayon vecteur dans l'espace à trois dimensions. Etant donné que la vitesse de la molécule est:

$$v = \frac{dr}{dt}, \qquad p = mv$$

et que la force agissant sur elle est:

$$F = \frac{dp}{dt},$$

on peut écrire:

$$dn = f(r, p, t)\, dp\, d\omega,$$

$$df = \frac{\partial f}{\partial t} dt + \frac{\partial f}{\partial p} dp + \frac{\partial f}{\partial r} dr; \quad \frac{df}{dt} = \frac{\partial f}{\partial t} + v \frac{\partial f}{\partial r} + F \frac{\partial f}{\partial p} \qquad \text{(III,28)}$$

où f est la fonction de distribution non équilibrée.

Soit a_1 le nombre des points représentatifs des molécules sortant de l'élément de volume de l'espace des phases et a_2 le nombre des points phasiques entrant dans ce volume. La fluctuation du nombre des points peut être provoquée par l'action de forces, la translation de molécules ou les collisions intermoléculaires.

---

* dp désignation abrégée de $dp_x dp_y dp_z$ et $d\omega = dx dy dz$.

On peut alors écrire:

$$\frac{d\,(dn)}{dt} = (a_2 - a_1)\,dp\,d\omega = \frac{d\,(f\,dp\,d\omega)}{dt},$$

$$\frac{df}{dt} = \left(\frac{\partial f}{\partial t}\right)_{\text{col}} + \left(-v\frac{\partial f}{\partial r} - F\frac{\partial f}{\partial p}\right) = \left(\frac{\partial f}{\partial t}\right)_{\text{col}} + \left(\frac{\partial f}{\partial t}\right)_{\text{transl}}. \quad \text{(III,29)}$$

Cette manière d'écrire montre que la variation de la fonction de distribution dans le temps df/dt se compose de deux parties: le terme $\left(\frac{\partial f}{\partial t}\right)_{\text{col}}$ décrit la variation de la fonction de distribution due aux collisions intermoléculaires, et l'autre $\left(-v\frac{\partial f}{\partial v} - F\frac{\partial f}{\partial p}\right)_{\text{transl}}$ indique comment varie la fonction de distribution par suite de la translation des molécules sans collisions.

Pour linéariser l'équation de Boltzmann également dans les petits déplacements de l'équilibre, on substitue à la fonction non équilibrée la somme

$$f = f_e + g,$$

où f_e est la fonction équilibrée; g un terme tenant compte du déplacement. L'expression simplifiée pour le terme des collisions est:

$$\left(\frac{\partial f}{\partial t}\right)_{\text{col}} = -\frac{g}{\tau}, \quad \text{(III,30)}$$

où τ est le temps de relaxation. Ce temps caractérise la vitesse de rétablissement de l'équilibre aux dépens des collisions. L'égalité (III,30) (pas tout à fait juste, d'ailleurs) signifie que la fonction de distribution se rapproche de la fonction équilibrée suivant une loi exponentielle. La différence $(a_2 - a_1)$ est appelée intégrale des collisions. On peut la trouver pour les collisions couplées en supposant que l'énergie cinétique des molécules ne passe pas à d'autres formes d'énergie. Prenant en considération le théorème de Liouville, on obtient [17]:

$$a_2 - a_1 = \int\int v_{\text{rel}}\sigma\,[f_2 f_3 - f f_1]\,dp_1\,d\Omega$$

ou

$$\frac{\partial f}{\partial t} + \frac{p}{m}\frac{\partial f}{\partial r} + F\frac{\partial f}{\partial p} = \int\int v_{\text{rel}}\,\sigma\,[f_2 f_3 - f f_1]\,dp_1\,d\Omega, \quad \text{(III,31)}$$

où $d\Omega$ est l'élément de l'angle solide; v_{rel} la vitesse relative des particules; σ section efficace de diffusion.

La résolution de l'équation (III,31) n'est possible que pour un nombre réduit de cas. Si le système se trouve en équilibre, la fonction de distribution de Maxwell sera une solution

$$f = \frac{-e^{\frac{-p^2}{2mkT}}}{(2\pi mkT)^{3/2}}.$$

Comme on voit, même l'équation la plus générale de la théorie cinétique n'est pas capable, de par le caractère même des hypothèses et des restrictions sur lesquelles elle repose, de décrire efficacement

les phénomènes biologiques. Sa valeur réside en ce que, dans le système complexe milieu-organisme, elle montre comment le milieu s'efforce de se comporter s'il est sorti de son équilibre.

L'étude de l'équation cinétique de Boltzmann a permis de conclure que l'entropie d'un gaz parfait croît uniformément dans le temps. Il est utile de tourner son attention sur cette conclusion. En effet, la tendance de l'entropie vers un maximum en thermodynamique classique n'exclut pas la possibilité de sa croissance dans diverses voies, ce qui est une certaine échappatoire pour les systèmes biologiques. L'équation de Boltzmann semble fermer également cette voie à la vie. Mais en réalité, la conclusion de l'uniformité ne s'applique qu'à un gaz parfait et, par conséquent, la théorie statistique qui décrit les variations d'un système non équilibré dans le temps, n'« interdit » pas non plus à la vie d'apparaître à une étape quelconque de l'évolution du système.

§ 4. Les fonctions de distribution et les systèmes biologiques

Dans tout système en interaction avec le milieu extérieur, les fonctions de distribution sont soumises à des influences perturbatrices. De plus, les systèmes biologiques présentent à ce sujet un si singulier tableau qu'il est nécessaire de le décrire plus en détail. Un des procédés généraux d'étude de l'action d'une force extérieure sur un système est la méthode dans laquelle il est supposé que la force perturbatrice est de nature dynamique; on représente cette force comme un terme supplémentaire dans l'hamiltonien du système (H_{ext}) [23]:

$$H_t = H + H_{ext}, \qquad \text{(III,32)}$$

où $H_{ext} = -AF$, F étant une force dépendant du temps.

De plus, on admet que la variation de la fonction de distribution peut être, avec le temps, exprimée par l'équation du mouvement:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -\sum \left(\frac{\partial \rho}{\partial q} \frac{\partial H}{\partial p} - \frac{\partial \rho}{\partial p} \frac{\partial H}{\partial q} \right) \equiv (H,\ \rho). \qquad \text{(III,33)}$$

En cas de perturbations faibles, la fonction de distribution modifiée est représentée sous la forme:

$$\rho_t = \rho + \Delta\rho, \qquad \text{(III,34)}$$

où ρ est une fonction répondant à l'état d'équilibre, $\Delta\rho$ décrit la perturbation même.

La valeur de ρ satisfait la relation

$$(H,\ \rho) = 0,$$

c'est-à-dire dans ce cas ρ ne dépend pas du temps (équilibre). Pour calculer les variations de ρ avec le temps, on établit l'équation

$$\frac{\partial \Delta\rho}{\Delta t} = (H,\ \Delta\rho) - F(t)\,(A,\ \rho). \qquad \text{(III,35)}$$

R. Kubo a trouvé une fonction décrivant la réaction du système à l'effet d'une impulsion extérieure modifiant aussi la valeur moyenne d'une certaine grandeur B. L'équation obtenue par lui décrit l'influence de la variation de la fonction de distribution sur la valeur moyenne de B un certain temps après la perturbation. Sans parler de la variation de la fonction de distribution, on peut représenter la chose comme si une impulsion extérieure influait sur le mouvement de la grandeur B même.

Cette remarque importante montre que la variation de la fonction de distribution est équivalente à la variation des valeurs, c'est-à-dire, dans un cas particulier, des valeurs des concentrations. Il en découle directement l'influence de la fonction de distribution sur les constantes de vitesse et d'équilibre.

Deux questions sont, pour la biologie, d'une grande importance : la première consiste à savoir si la non-équilibration de la fonction de distribution, propre à un certain milieu adjacent à un autre milieu, peut être cause de réactions chimiques à la frontière des deux milieux (précisément en vertu de son manque d'équilibre). On suppose qu'il y a dans le milieu une deuxième distribution équilibrée ordinaire. La réponse doit être affirmative du point de vue énoncé plus haut. La variation de la fonction de distribution dans une des phases en contact peut influer sur la constante de vitesse de la réaction des substances se trouvant dans des phases différentes. La deuxième question est de savoir si la réaction chimique qui se déroule dans le milieu où est assignée la fonction de distribution non équilibrée ne peut pas perturber la distribution, c'est-à-dire ne pas faire varier cette fonction ? C'est ce qui se produit, en effet, dans les systèmes biologiques réels où se maintiennent des distributions nettement non équilibrées dans les structures dynamiques, entretenues par un ensemble de réactions. La constance de la fonction de distribution dans un système *dynamique* signifie la reproduction du système avec cette fonction non équilibrée.

A l'état d'équilibre, la fonction de distribution ne peut varier par suite de collisions entre les particules.

La chose est que plus la fonction de distribution s'écarte de la fonction d'équilibre, plus grande est la vitesse avec laquelle les collisions la ramènent à la forme antérieure.

Soit dans un état élémentaire α une fonction de distribution ρ_α et dans un état β une fonction ρ_β ; désignant la probabilité de passage de $\alpha \to \beta$ par $w_{\beta\alpha}$, on aura :

$$\frac{d\rho_\alpha}{dt} = \sum_\beta (\rho_\beta w_{\beta\alpha} - \rho_\alpha w_{\alpha\beta}).$$

Si les poids statistiques des états sont identiques, alors

$$\omega_{\alpha\beta} = \omega_{\beta\alpha} = \omega.$$

En présence de forces extérieures, on obtient :

$$\frac{d\rho_\alpha}{dt} = \left(\frac{d\rho_\alpha}{dt}\right)_{ext} + \sum_{\rho} w(\rho_\beta - \rho_\alpha), \qquad \text{(III,36)}$$

c'est-à-dire les forces extérieures maintiennent la fonction écartée de l'état d'équilibre, et l'opérateur des collisions la ramène à la forme équilibrée. A l'état stationnaire $\frac{d\rho_\alpha}{dt} = 0$

$$-\left(\frac{d\rho_\alpha}{dt}\right)_{ext} = \sum_{\beta} w(\rho_\beta - \rho_\alpha). \qquad \text{(III,37)}$$

Comme les systèmes biologiques ne sont pas équilibrés, on ne peut parler de situation dans laquelle les forces extérieures provoquent une perturbation et où les collisions annulent les conséquences de la perturbation en ramenant la fonction de distribution à son aspect équilibré.

La fonction perturbée est elle-même non équilibrée, néanmoins, elle revient à son aspect au bout d'un intervalle de temps dans une certaine correspondance avec la fréquence des influences exercées. Ce genre de réactions assez singulières est typique de certains systèmes biologiques. Il reste à reconnaître la nécessité d'un mécanisme de rétablissement de l'existence duquel les biologistes ne doutent pas. Mais à l'état normal, ce mécanisme est si étroitement lié au milieu environnant l'organisme qu'il est, en substance, la forme de leur interaction.

Il est très important de comprendre que, pour que fonctionne l'appareil préparant des fonctions perturbées suivant un type assigné, les deux parties sont nécessaires : le milieu avec son assortiment d'influences (même les influences gravitationnelles ont une répercussion sur l'état de l'organisme), et l'être. De plus, dans le cas général, l'organisme hors du milieu (sans influences) ne peut exister, tandis qu'apparemment, le milieu doit obligatoirement créer l'être dans certaines conditions inconnues. Des flux de la nature la plus diverse venant de l'extérieur et des flux intérieurs, caractéristiques de la vie de la cellule, créent en permanence des fonctions non équilibrées. Le sens de l'activité de l'appareil de rétablissement consiste en ce que les systèmes ayant une fonction nécessaire et perturbée (non équilibrée) se recréent sans cesse, tandis que les fonctions modifiées subissent des variations ultérieures et parviennent à l'équilibre classique ou s'en rapprochent. Les produits du métabolisme des êtres sont caractérisés, en général, par des fonctions équilibrées ou quasi équilibrées. Ce sont des substances liquides, solides ou gazeuses dont la structure est beaucoup plus simple que celle de l'organisme.

A l'endroit où est apparue la forme première de la vie, un certain complexe de processus chimiques ou autres a exercé une première perturbation des fonctions équilibrées. Et alors ? Quel a été le sort de cette fonction ? Le monde extérieur a modifié les conditions

de distribution de l'énergie et des impulsions entre les particules et c'est tout ? Pas tout à fait ! La fonction de distribution perturbée (une parmi beaucoup d'autres) s'est trouvée dans de tels rapports avec la fonction équilibrée du milieu qu'à la condition de dissipation de l'énergie, c'est précisément cette fonction non équilibrée qui est apparue dans les processus engendrant des structures dynamiques. Dans les structures statiques, une telle concurrence entre les fonctions équilibrée et perturbée aurait conduit à la prédominance absolue de la fonction équilibrée. mais dans les systèmes dynamiques, la fonction perturbée, reproduisant le système non équilibré, peut s'avérer très stable. Ainsi, la structure non équilibrée de l'ADN se forme à partir de fragments répartis dans le milieu selon la loi de Maxwell-Boltzmann et c'est la raison de la duplication de l'ADN.

Les fonctions de distribution choisies, se distinguant des fonctions équilibrées, répondaient peut-être à la condition du minimum de production d'entropie. C'est un problème qu'apparemment on ne saurait régler en imposant seulement cette restriction. Probablement que les fonctions devaient servir les tâches de créer des appareils de régulation et qu'elles pouvaient, pour cette raison, s'écarter sensiblement de cette condition.

E. Montroll [23], qui a consacré à la mécanique des processus de transfert d'intéressants ouvrages, partait de la supposition que toutes les grandeurs de caractère macroscopique auxquelles ont affaire la thermodynamique et les processus de transfert représentent des moyennes par les « trajectoires » possibles de passage du système d'un état dans un autre. De plus, les trajectoires sont identifiées avec une certaine fonction dans l'espace correspondant *.

On essaye par ces méthodes de surmonter des difficultés consistant en ce que les relations de la dynamique sont réversibles par rapport au temps, tandis que les relations phénoménologiques de relaxation et de transfert sont irréversibles et comprennent le temps à la première puissance. Le passage d'un état non équilibré à l'équilibre se rattache à des propriétés dynamiques détaillées d'un système ayant un nombre colossal de degrés de liberté.

Comme l'a remarqué R. Kubo, une perturbation extérieure peut être macroscopique par sa nature et il faut, en cette occurence, la décrire statistiquement. De telles perturbations sont, par exemple. l'apparition de différences de potentiel chimique ou de température. Mais dans les systèmes biologiques, le choix des voies de passage est basé sur un critère dont le sens est que la « meilleure » voie est celle qui conduit à la stabilisation d'un certain état non équilibré, les différences de potentiel chimique entre le milieu et le système stable étant assignées. De tels systèmes ne peuvent exister que comme dynamiques, c'est-à-dire que c'est la forme du processus, une certaine « trajectoire » avec un fonctionnel inconnu.

* Dans le même article de Montroll sont décrites d'autres méthodes d'approche de ce problème, notamment celle de Feinman.

Quand un processus se développe lentement dans le système, la diffusion par exemple, l'équilibre des vitesses s'établit très lentement. Ce fait important doit être comparé avec l'hétérogénéité des systèmes biologiques suivant les masses des particules. Les particularités des systèmes biologiques sont le plus nettement simulées (dans des modèles élémentaires) par les phénomènes dans le flux de diffusion.

Les fonctions de distribution d'une structure naissant dans un milieu ou un autre sont déterminées par les propriétés du milieu et, en premier lieu, on obtient des systèmes dans lesquels les fonctions de distribution diffèrent peu des fonctions du milieu. C'est pourquoi un système excité apparaîtra le plus facilement dans un milieu excité et portera sur lui son « sceau » statistique. Du fait que les conditions du milieu environnant varient, on obtiendra au moins pendant la période de relaxation une structure active aux points où elle était en contact avec le milieu excité. Si, par exemple, un système supramoléculaire s'était formé dans le flux, les endroits où il était en croissance et se trouvait en état de réagir (les points auxquels s'attachaient les radicaux) resteront capables de réagir un certain temps après la cessation du flux. Ils ont des chances de poursuivre leur croissance et, s'ils ont eu le temps de former un mécanisme type feed-back, leur croissance continuera indéfiniment.

Probablement que l'apparition de ce mécanisme n'est simplement qu'une des éventualités. L'essentiel, c'est que dans les structures dynamiques non équilibrées, il y a beaucoup de possibilités pour construire des mécanismes divers. Ceci s'explique par le fait que, dans les structures dynamiques, il n'y a pas de corrélation entre la complexité et la stabilité. Ce qui concerne les fluctuations et limite leur développement n'a pas de rapport avec les structures dynamiques.

La stabilité des structures dynamiques est définie par les facteurs spatio-cinétiques, c'est-à-dire finalement par la stabilité de la fonction de distribution pour les formes assignées de mouvement des éléments structuraux. La spécificité des éléments initiaux (des molécules et atomes entrant dans le système dynamique) se manifeste en ce que, se compliquant graduellement, ils modifient par là même la fonction de distribution jusqu'à ce qu'elle devienne stable. La stabilisation de la fonction de distribution signifie la fin de la construction de formes nouvelles, capables de faire varier la fonction, c'est-à-dire le commencement de la reproduction conforme de la structure dynamique initiale.

A. Vlassov [24] a examiné le problème de la croissance des structures cristallines plasmiques et biologiques conservant leur similitude en rapport avec les problèmes de la théorie statistique de la fonction de distribution.

Tournant son attention vers ce qu'il y a de commun dans les propriétés de la croissance entre les cristaux et les structures biologiques, Vlassov pose une question d'un sens incontestablement

profond : est-ce que ce commun est de caractère fortuit ou bien « trahit-il un « pont mystérieux » entre le monde minéral et le monde organique »? Ayant établi un certain nombre de traits communs dans la croissance de structures tout à fait différentes par leurs caractéristiques de forces, chimiques et moléculaires, Vlassov conclut que la fonction de distribution et l'équation de continuité pour cette fonction sont des notions premières relativement aux interactions de forces et à la structure moléculaire des particules. Selon Vlassov, la croissance a un caractère inertiel, car elle ne nécessite pas la participation de forces extérieures ; il est supposé que, d'une façon générale, les lois de la croissance interdisent l'état de repos. Cette supposition concorde très bien avec notre conception selon laquelle tout ce qui concerne les lois de l'évolution biologique ne doit avoir de sens que par rapport aux structures dynamiques.

A. Vlassov estime que le mouvement doit être au moins de l'une des trois formes possibles : mouvement des états de la matière (mouvement du front de la différence de concentrations entre le milieu et la structure en croissance), mouvement de la matière même et mouvement en rapport avec une variation de la métrique espace-temps. La croissance avec maintien de la similitude peut, naturellement, être rattachée à l'anisotropie de la diffusion, mais la cause pour laquelle les vitesses de croissance diffèrent de façon que la similitude se maintienne exige qu'on tienne compte d'une anisotropie d'autre nature. Vlassov introduit la notion de deux sortes de temps : le temps de laboratoire (montre de l'expérimentateur) et le temps propre caractérisant le cours de la croissance (la montre « participant au processus »). C'est pourquoi, pour représenter la croissance, il faut un espace quadridimensionnel et le choix d'une liaison entre les temps indiqués. Un problème fondamental dans cette conception reste la voie de sa vérification expérimentale.

CHAPITRE IV

THÉORIE DE LA COMMANDE ET PROBLÈME DE LA BIOGÉNÈSE

§ 1. Les éléments de la théorie des systèmes physiques

La particularité principale des mécanismes biologiques et biochimiques est leur aptitude à l'autorégulation. Si les paramètres du système sont écartés des valeurs assurant les conditions d'existence optimales, un processus se met en branle dans l'organisme de façon à ramener à leur niveau les valeurs des paramètres: que ce soit le taux de la glycémie, la température du corps, la concentration de l'oxygène dans les tissus, etc.

Les machines biologiques ne sont pas simplement des machines, mais plutôt des automates adaptés à entretenir la stabilité du milieu donné qui est en lui-même une source de perturbations continuelles. Si dans un milieu fixe un système en équilibre est stable, dans un milieu variable la stabilité est obtenue par la formation de mécanismes régulateurs.

La théorie de la commande et de la régulation a fait de grands progrès dans l'étude de divers systèmes de liaison et des dispositifs automatiques. Plus tard, l'attention a été attirée (N. Wiener [25]) vers la profonde ressemblance entre les systèmes de commande de liaison dans les appareils et les systèmes assurant la régulation dans les organismes vivants. Cette conception, qui s'est développée dans les domaines dénommés « application de la cybernétique à la biologie » est précieuse parce qu'elle considère l'organisme comme une machine et non comme un ensemble d'unités statistiques avec de très problématiques perspectives d'auto-organisation. Il est vrai qu'on ne sait pas plus qu'auparavant pourquoi un milieu chaotique et ouvert a donné naissance à des machines aussi complexes, mais, du moins, l'attention est tournée vers les propriétés des machines mêmes et cela laisse espérer qu'on trouvera des lois qui décriraient non seulement le milieu et l'organisme pris séparément, mais le milieu et l'organisme comme un tout.

La théorie générale des systèmes physiques permettant de découvrir des analogies entre les machines et les formes de la vie est fondée sur un certain nombre de définitions simples. Ainsi, dans cette théorie, on appelle système un ensemble de dispositifs (ou de processus) remplissant une fonction déterminée; de plus, entre les parties du système, on suppose l'existence de connexions et, entre autres, de feed-back [26]. L'influence du milieu extérieur se manifeste dans les signaux d'entrée (exemple: une variation de température du milieu ou de concentration des substances dans le milieu).

La réaction du système ayant reçu un signal d'entrée est exprimée par des signaux de sortie, le système transforme ainsi le signal d'entrée. Le signal de sortie est découvert par un changement d'une variable quelconque, caractérisant l'état du système (cela peut être le taux de la glycémie, par exemple).

Le rapport entre la grandeur de la sortie et celle de l'entrée détermine par lui-même la fonction de transfert du système. F. Grodins [27] donne un exemple simple de système du deuxième ordre

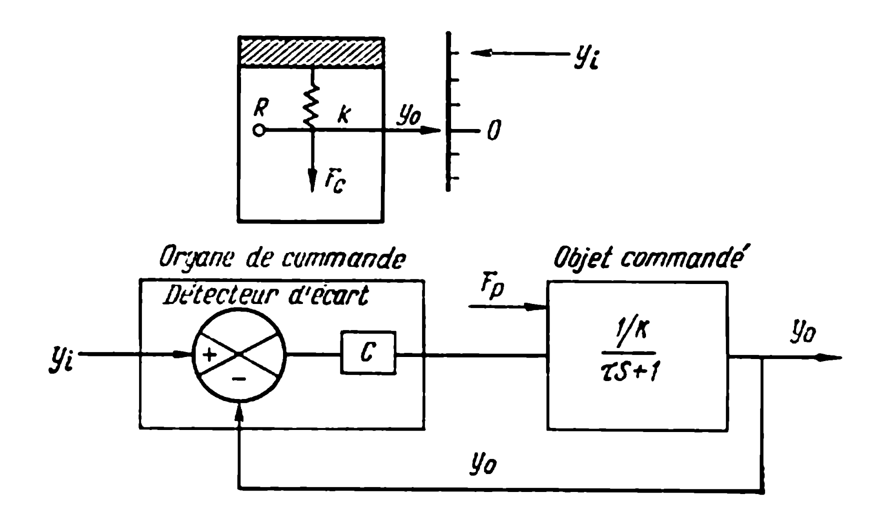


Fig. 2. Schéma d'un système à feed-back (selon Grodins)

(relativement complexe) pour lequel il n'est pas difficile de trouver la fonction de transfert. Le système consiste en un poids de masse M suspendu à un ressort pour lequel la dépendance entre la force de traction F et l'allongement y est exprimée d'après la loi de Hooke par la relation

$$F = ky,$$

où k est un coefficient dépendant de la rigidité du ressort, c'est-à-dire décrivant les propriétés du matériau du système (fig. 2). Si le système consiste seulement en un ressort, l'équation

$$y = \left[\frac{1}{k}\right] F$$

donne la forme élémentaire de la liaison entre le signal d'entrée (variation de la force) et le signal de sortie (allongement du ressort), dans ce cas $\frac{1}{k}$ est la fonction de transfert. Mais si l'on prend en considération le frottement visqueux des coulisses du système et la présence de la masse M, on trouvera pour la force d'après la loi de Newton :

$$F_M = M \frac{d^2y}{dt^2}.$$

La résistance visqueuse de l'amortisseur est proportionnelle à la vitesse de déplacement, c'est-à-dire

$$F_R = R \frac{dy}{dt},$$

où R est un coefficient de proportionnalité, à la force ky il faut ajouter alors F_M et F_R. Ordinairement, on fait intervenir un facteur d'amortissement

$$\zeta \equiv \frac{R}{2\sqrt{kM}}$$

et la pulsation propre

$$\omega \equiv \sqrt{\frac{k}{M}};$$

les dérivées y par rapport au temps sont désignées par

$$\frac{dy}{dt} \equiv S \quad \text{et} \quad \frac{d^2y}{dt^2} \equiv S^2.$$

La solution de l'équation différentielle du deuxième ordre sous sa forme résolue par rapport à y sera:

$$y = \left[\frac{1}{k}\,\frac{1}{(1/\omega^2)\,S^2 + (2\zeta/\omega)\,S + 1}\right] F.$$

L'expression entre crochets est la fonction de transfert; $\frac{1}{k}$ le facteur statique d'amplification; la fraction contenant des dérivées par rapport au temps caractérise les propriétés dynamiques du système. Si l'on imprime une certaine impulsion à la masse M (pour un facteur d'amortissement différent de zéro, mais inférieur à l'unité), des oscillations amorties commencent à se produire dans le système. La valeur du déplacement ne prend pas une valeur stable: le système fait varier non seulement la valeur du signal, mais sa dépendance vis-à-vis du temps.

Toutes ces conclusions sont précieuses pour le biologiste: on a l'impression d'avoir enfin trouvé un appareil dont l'action ressemble aux réactions des systèmes biologiques. En effet, dans de tels systèmes, les influences extérieures provoquent des réponses retardées et non instantanées, et les signaux d'entrée sont fortement transformés et deviennent signaux de sortie.

Examinons maintenant les particularités des feed-back dans les systèmes simulant les biologiques.

Dans le cas d'une rétroaction, un certain dispositif de commande (qui peut être aussi bien le cerveau humain) compare la valeur effective d'un paramètre (y_0, par exemple) à celle de y_i que ledit paramètre devrait avoir. Le dispositif de commande reçoit deux signaux d'entrée: le signal commandé (proprement signal de sortie) et le signal d'entrée (assignant y_0 et y_i). C'est le premier qui parvient à l'organe de commande par le canal de feed-back.

Dans l'organe de commande, la partie appelée détecteur d'écart crée un signal égal à la différence:

$$y_i - y_0 = y_e.$$

Après avoir reçu ce signal, l'autre partie de l'organe de commande, le régulateur, émet un signal F_c dit de commande. Ce signal agit sur l'objet commandé. D'autres facteurs perturbateurs appelés bruits F_p peuvent agir également sur cet objet. Le signal F_c ramène à y_i la valeur de y_0, c'est-à-dire réduit la différence $(y_0 - y_i)$. Dans l'exemple de Grodins, y_0 est le niveau auquel se trouve la masse M, y_i la valeur assignée du niveau. Une personne ou tout autre dispositif compare y_0 et y_i et fait varier la force agissant sur le ressort de sorte que la différence $y_0 - y_i = y_e$ diminue. Le régulateur a, lui aussi, une fonction de transfert, c'est-à-dire qu'il y a entre la différence y_e et la force F_c une connexion considérée par Grodins comme élémentaire estimant que

$$F_c = ky_e,$$

où k est le facteur d'amplification du régulateur.

Donc, nous avons pour le régulateur:

$$F_c = k(y_i - y_0).$$

Pour l'objet régulé

$$F_c + F_p = K\left(y_0 + \tau \frac{dy_0}{dt}\right),$$

où $\tau = \frac{k}{K}$; posons $\frac{F_c}{K} \equiv y_c$; $\frac{F_p}{K} \equiv y_p$; alors

$$\tau \frac{dy_0}{dt} + y_0 = y_c + y_p, \quad \text{c'est-à-dire} \quad y_c = k_1(y_i - y_0).$$

Soit $\frac{k}{K} \equiv k_1$, il s'ensuit que

$$\left(\frac{\tau}{1+k_1}\right)\frac{dy_0}{dt} + y_0 = \left(\frac{k_1}{1+k_1}\right)y_i + \left(\frac{1}{1+k_1}\right)y_p.$$

Nous avons obtenu une équation différentielle du premier ordre, exprimant la relation entre y_0 et y_i.

La définition de la stabilité du système donnée dans la théorie de la régulation est caractéristique. On considère comme stable un système dans lequel le signal de sortie revient à zéro en l'absence de signal d'entrée. Si le signal d'entrée est fini, un système stable sera également caractérisé par un signal de sortie fini. Aucun autre critère rappelant la thermodynamique n'est mentionné dans ce cas. Ceci signifie que, si une machine de construction inconnue ayant une « entrée » et une « sortie » est enfermée dans une enveloppe excluant toute possibilité d'investigation, on peut dire, en se contentant de ses réponses aux signaux d'entrée assignés, qu'elle est « stable » dans le sens susmentionné et qu'elle le restera pour un temps indéfini. De quoi s'agit-il en fait ? La machine sera apparem-

ment stable tant que dans le matériau dont sont faites ses pièces des transformations d'usure irréversibles en rapport avec la croissance de l'entropie thermodynamique ne commencent pas à se dérouler. Donc, une machine réelle est durable dans la mesure où ses pièces le sont. Si ces pièces sont des structures dynamiques, la durée de vie de la machine dépendra des paramètres cinétiques des flux entretenant ces structures.

Pour cette raison, la définition de la stabilité dans la théorie de la régulation n'est, en somme, impeccable qu'à la condition que les flux mêmes persisteront tant que durera la vie de la machine. On peut répondre à cela que les pièces se trouvent déjà en équilibre thermodynamique et que s'il en est ainsi, rien ne menace la machine. Toutefois, les connexions entre les pièces provoquent une variation de leur état et, par conséquent, un déplacement d'équilibre. Seules des connexions ne portant « quasiment pas » d'énergie, n'agissant « quasiment pas » sur l'entropie peuvent conserver la machine et même (relativement) longtemps maintenir en états métastables le matériau des pièces si le passage à l'état d'équilibre est d'un caractère activateur.

§ 2. L'organisme du point de vue de la régulation

A la différence de la statistique, la théorie de la régulation considère l'organisme non comme un ensemble de particules identiques faiblement liées entre elles, mais plutôt comme un mécanisme dans lequel toutes les parties interagissent et assez étroitement pour assurer le fonctionnement des appareils de rétroaction. Une telle position est beaucoup plus fondée que l'approche statistique; ses défauts sont, d'un côté, l'absence de quelque chose d'analogue aux postulats de la thermodynamique ou de la mécanique et, de l'autre, la nécessité de reconnaître une discontinuité entre le monde vivant et la nature inerte. Ce dernier point n'est pas tellement évident, on a l'impression que les profondes analogies entre divers systèmes de commande et les systèmes biologiques (N. Wiener [25]) indiqueraient plutôt un lien entre la nature vivante et la nature minérale. Toutefois, des analogies sont des parallèles et non des voies formant des intersections et on a beau étudier les particularités des systèmes de commande et de régulation, on ne trouve pas d'indications permettant d'affirmer que d'un mélange de molécules donné, dans des conditions assignées, il doit obligatoirement se former un mécanisme apte à l'autorégulation et à la reproduction conforme. L'investigation de systèmes déjà prêts ayant les propriétés requises ne donne pas de réponse à la question, mais n'en est pas moins utile et même nécessaire dans la recherche, sinon de la solution du problème, du moins d'une voie plus ou moins sûre de cette solution.

La théorie de la régulation automatique est trop primitive pour analyser les systèmes biologiques, étant donné qu'elle distingue

un nombre réduit de paramètres liés et régulés et qu'elle est basée sur l'utilisation de systèmes linéaires d'équations différentielles, alors que les systèmes biologiques ne sont pas linéaires. Néanmoins, en gros, cette théorie s'est montrée plus valable pour étudier et simuler les phénomènes de la vie que la statistique classique et la thermodynamique des transformations irréversibles. Déjà, la définition de la notion de système inclut, dans la théorie de la régulation, l'indication que le système comprend des éléments reliés entre eux d'une façon déterminée et se caractérise par la présence de ce qu'on appelle une « entrée », c'est-à-dire, dans le cas général, d'une certaine action sur le système, et d'une « sortie », c'est-à-dire d'une réaction réponse du système. Cette définition rapproche d'emblée l'objet étudié des systèmes qui intéressent le biologiste; en effet, les organismes comprennent également des éléments reliés d'« une façon déterminée » et les rapports entre l'organisme et le milieu exigent qu'on introduise les notions d'entrée et de sortie.

Les variations des signaux d'entrée suscitent des variations des signaux de sortie; de plus, le comportement du système pendant une certaine période successive à la variation du signal d'entrée est décrit par le régime transitoire.

Premièrement, une telle approche ne règle pas de façon univoque le problème de la structure physique du système, ne dit rien de ses propriétés cinétiques (de sa nature dynamique éventuelle), suppose un certain isolement du système (ce qui est, généralement parlant, risqué quand il est question de biologie) et, enfin, elle n'a pas de rapport avec les conditions de l'apparition spontanée de certains systèmes déterminés. Tout ceci limite fortement les possibilités de la théorie de la régulation pour analyser le problème de la biogénèse.

Bibliographie

1. HUANG K. Statistical mechanics. New York, 1963.
2. PRIGOGINE I. Etude thermodynamique des phénomènes irréversibles. Dunod, Paris, 1947.
3. PRIGOGINE I., DEFAY R. Thermodynamique chimique conformément aux méthodes de Gibbs et De Donder. Dunod, Paris, 1944-1946.
4. VAN DER WAALS et KOHNSTAMM. Lehrbuch der Thermostatik. Leipzig, 1927.
5. ЧИЖЕВСКИЙ А., ШИШИНА Ю. В ритме Солнца (Au rythme du Soleil). М., 1969.
6. ТРИНЧЕР К. Биология и информация (Biologie et information). М., 1965.
7. ВОЛЬКЕНШТЕЙН М., Молекулы и жизнь (Molécules et vie). М., 1966.
8. ВОЛЬКЕНШТЕЙН М., СЫРНИКОВ Ю. *Биофизика* (*Biophysique*), 1966, II, 2.
9. ТАРУСОВ Б. Основы биофизики и биофизической химии (Eléments de biophysique et de chimie biophysique). М., 1960.
10. SCHRÖDINGER E. Was ist Leben? Bern, 1951.
11. КОБОЗЕВ Н. *Бюлл. МОИП*, 1948, 37, 4.
12. BRILLOUIN L. *Am. Scientist*, 1949, 37, 4.
13. БЫХОВСКИЙ А. *Биофизика* (*Biophysique*), 1965, 10, 6.

14. НЕЙФАХ А. Применение математических методов в биологии (Application des méthodes mathématiques à la biologie. Recueil d'articles), 1963. 2.
15. КОЧИН Н. Векторное исчисление и начала тензорного исчисления (Calcul vectoriel et principes du calcul tensoriel). М., 1944.
16. DENBIGH K. The thermodynamics of the steady state. London, 1951.
17. ЛЕВИЧ В. Курс теоретической физики (Cours de physique théorique). М., 1962.
18. ЗОТИН А., ЗОТИНА Р. *Общая биология* (*Revue de biologie générale*), 1969, XXX, 1.
19. GYARMATI I. Non-equilibrium thermodynamics. Heidelberg-New York, 1970.
20. АНДРЕЕВ В. *ЖФХ* (*Revue de chimie physique*), 1962, 1.
21. DE GROOT S., MAZUR P. Non-equilibrium thermodynamics. Amsterdam, 1962 ; voir aussi PRIGOGINE I. Non-equilibrium statistical mechanics. New York, 1962.
22. КОБОЗЕВ Н. *Бюлл. МОИП*, 1948, 53, 2.
23. Termodinamika dei processi irreversibli. Recueil d'articles. Bologne, 1960.
24. ВЛАСОВ А. Статистические функции распределения (Fonctions de distribution statistiques). М., 1966.
25. WIENER N. La cybernétique et la société. Ed. des Deux-Rives, 1952.
26. MILSUM J. Biological control systems analysis. London, 1966.
27. GRODINS F. Control theory and biological systems. New York-London, 1963. Voir aussi Regulungvorgänge in der Biologie. Munich, 1956 ; Information storage and neural control, U.S.A., 1963 ; НИКОЛАЕВ Л. *ЖФХ* (*Revue de chimie physique*), 1966, 11.

DEUXIÈME PARTIE

LOIS GÉNÉRALES DU SYSTÈME ORGANISME-MILIEU

CHAPITRE PREMIER

LA MORPHOGÉNÈSE

§ 1. Résultats de l'étude des systèmes de la nature minérale dans lesquels est apparue la vie

L'étude thermodynamique des états en équilibre a montré qu'il était nécessaire d'isoler le système. Si cette condition est remplie, la stabilité maximale et l'état équilibré sont définis par la notion appelée entropie. L'entropie est une fonction d'état. Lors du passage à l'équilibre dans le cas d'un gaz parfait, elle doit grandir uniformément; pour les systèmes plus compliqués, elle peut subir d'une façon générale une répartition disproportionnée.

Au fur et à mesure que se déroule le processus de rapprochement de l'équilibre, l'entropie de diverses parties du système peut subir des variations. Le mécanisme moléculaire d'évolution du système envisage la possibilité de fluctuations dans un système en équilibre; en outre, le retour à l'état normal après la fluctuation ressemble au retour à cet état dans un processus non équilibré dû à une perturbation. Il en découle que, dans des systèmes isolés également, des organisations peuvent se former; elles apparaissent au cours de processus, c'est-à-dire de par leur nature même, ce sont des structures dynamiques *.

L'étude des questions de la thermodynamique non équilibrée permet de conclure que, dans certaines conditions, lors du passage

---

* Les structures équilibrées régulières apparaissant à de basses températures (les réseaux cristallins par exemple) sont caractérisées par une valeur relativement petite du terme TS, c'est pourquoi leurs formes stables sont déterminées par un minimum d'énergie interne ou enthalpie en rapport avec les identités:

$$F = U - TS, \qquad G = H - TS.$$

Ces « organisations » équilibrées ne présentent pas grand intérêt du point de vue biologique, étant donné que les structures biologiques ne sont pas équilibrées.

au régime stationnaire, l'entropie peut aussi diminuer, étant donné que la fonction qui détermine la stabilité dans les flux est la dérivée S_i de l'entropie du système par rapport au temps.

La division des systèmes en ordres suivant la manière dont on définit la fonction de stabilité permet de conclure que les systèmes biologiques sont stables en raison de l'existence d'un mécanisme de rétroaction réglant la valeur des paramètres d'importance vitale.

Il en découle que les lois thermodynamiques « permettent » à la vie d'apparaître sur Terre, mais qu'elles n'indiquent pas le principe en vertu duquel l'apparition de la vie a été inéluctable.

Comme les machines biologiques méritent vraiment la dénomination de machines, étant donné leur organisation fine et complexe, il est, par conséquent, question de la formation spontanée de mécanismes supramoléculaires construits de sorte que, dans chacune de leurs parties supramoléculaires, il n'y ait pas de chaos moléculaire. L'ordre peut être décelé aussi bien dans l'alternance des radicaux aminoacides dans les molécules protéiques que dans la disposition de ces molécules dans les organites et dans la répartition régulière des cellules mêmes. L'ordre règne également dans la succession dans le temps de tels ou tels processus enzymatiques, dans la correspondance rigoureuse de la structure des molécules réagissantes, dans la transmission des caractères héréditaires lors de la réplication de la cellule, etc. Essayons de comprendre de quelle façon, en vertu de quelle loi, à côté de l'anarchie naturelle d'une partie du milieu et de la dissipation d'énergie, un mécanisme dynamique, dont l'organisation est d'une perfection stupéfiante, apparaît de lui-même dans les systèmes ouverts.

§ 2. La morphogénèse dans les systèmes simples

D. Turing [1], dont les recherches présentent une approche purement mathématique, estimait possible d'expliquer l'apparition d'organisations à partir d'un état homogène. Cet auteur analysa le comportement de plusieurs substances à partir desquelles une forme doit naître, c'est-à-dire de « morphogènes » capables de diffuser et d'interagir chimiquement (pour simplifier, il considérait un espace bidimensionnel), et il a montré qu'une légère perturbation dans le système, par exemple l'augmentation de la concentration d'une des substances (morphogènes), conduit dans certaines conditions à l'augmentation ultérieure du morphogène dans une région déterminée et à la baisse de la concentration dans d'autres régions. Ainsi, l'hétérogénéité augmente dans le système non équilibré obtenu. Il apparaît même périodiquement des zones de concentration élevée, si bien qu'une perturbation stochastique peut finalement produire une structure régulière.

Dans des systèmes plus spécifiques et microhétérogènes, des phénomènes de dépôts périodiques (anneaux de Lisegang) sont bien connus et ils ont fait l'objet d'une multitude de recherches.

C. Waddington [2] cite un exemple simple illustrant l'apparition de signes de mise en ordre, d'une forme géométrique déterminée dans des conditions qui, semblerait-il, ne fournissent pas de raison d'en attendre l'apparition. Une feuille de papier filtre est imprégnée de faibles solutions acide et alcaline de façon qu'au travers de la feuille passe la limite où pH $\sim$ 7. La feuille est placée verticalement et est aspergée, à l'aide d'un pulvérisateur, d'une solution faiblement alcaline renfermant un indicateur approprié, ne virant qu'en milieu acide. La ligne médiane de la zone où tombe la solution en sortant du pulvérisateur reçoit la quantité d'alcali maximale et là, l'affaiblissement du virage de l'indicateur est particulièrement marqué. Si bien que la zone colorée (à pH < 7) acquiert la forme d'une fourche dont l'extrémité est tournée vers le bas. Waddington appelle ces structures les structures « conditionnées », car on les obtient par interaction de plusieurs conditions initiales et elles ne sont pas directement rattachées à la nature des éléments qui les forment. Dans les systèmes de Turing, les conditions varient stochastiquement, c'est pourquoi Waddington les range dans la sous-classe stochastique des systèmes conditionnés. R. Thom [3] a étudié d'un point de vue général les phénomènes de morphogénèse dans la nature vivante et la nature minérale. Ses conceptions paraissent un peu abstraites, mais pour l'essentiel elles coïncident avec les vues de Waddington qui a étudié des objets biologiques.

L'idée maîtresse de Thom consiste à affirmer que les phénomènes de morphogénèse peuvent être compris jusqu'à un certain point, sans référence à des propriétés particulières du substratum de la forme ou à la nature des forces agissantes. Dans l'espace-temps, un certain modèle est assigné; il possède une « stabilité structurale » en ce sens qu'il reproduit un processus déterminé; le modèle caractérise ce qu'on appelle « champ morphogénétique » (les chréodes de Waddington).

En analysant n'importe quel processus d'après Thom, il convient de distinguer les domaines dans lesquels le processus est structuralement stable; ces domaines sont séparés par des zones dans lesquelles le processus n'est pas stable. Le modèle de la différenciation cellulaire est construit, dans la théorie de Thom, de la façon suivante: la vitesse de réaction dans un espace limité à un volume déterminé et renfermant les substances 1, 2, 3, . . ., k en concentrations C_1, C_2, C_3, . . ., C_k est égale à

$$dC_i/dt = X\,(C_i, \ldots, C_k).$$

Les relations de cette forme définissent un champ vectoriel avec ses composantes dans un espace euclidien à k dimensions. Bien entendu, à mesure que se déroulent certaines réactions dans le mélange de substances, le point $C_i\,(t)$ se meut suivant une certaine trajectoire. La question quel sera l'état limite du système n'a pas de réponse univoque. Il est possible que l'état limite soit, par exemple, l'apparition d'une trajectoire fermée. L'ensemble lié des points

limites s'appelle « centre d'attraction » du système d'équations.

Dans les systèmes biochimiques, des « centres d'attraction » de ce genre agissent au cours de la différenciation cellulaire. Les secteurs rattachés aux centres d'attraction peuvent s'interpénétrer, mais peuvent aussi se trouver séparés par des « points catastrophiques » du processus.

Entre différents centres d'attraction une concurrence est tout à fait possible et l'évolution de la forme dépend de la lutte entre ces centres. Il est très difficile de déterminer théoriquement l'emplacement des points catastrophiques. Thom a considéré plusieurs cas pratiquement importants où était connue la structure des « surfaces de limitation ». Cette conception est étendue par l'auteur aux processus psychiques et même au processus de la connaissance.

Dans de tels systèmes, les fonctions de distribution ne sont pas uniformes dans des zones différentes et les affirmations de Thom et Waddington signifient, en substance, la reconnaissance de ce que, dans une structure non équilibrée mais stable, les fonctions de distribution forment un certain ensemble optimal. Par conséquent, la morphogénèse correspond à la division du système en un domaine plus ou moins chaotique et un domaine de fonctions de distribution non équilibrées et dynamiquement stables.

Les particularités de la structure des molécules exercent une influence décisive sur l'évolution de toute forme engendrée.

Les propriétés des molécules de substances organiques agissant directement sur la géométrie d'amas de molécules sont, en premier lieu, leur asymétrie hydrophilo-hydrophobe. Sous ce rapport, les molécules de lipides constituent un phénomène frappant. La présence chez ces molécules d'une « queue » d'hydrocarbures bifurquée et d'un groupe polaire conduit à la formation, dans les mélanges de lipides et d'eau, de structures stratifiées, de sorte que les queues d'hydrocarbures des molécules se réunissent et que les particules d'eau forment des couches entre les surfaces constituées de lipides. On peut obtenir, à partir de lécithine et de céphaline, des paquets entiers de membranes de ce genre, ainsi que des structures tubulaires complexes (formes myéliniques).

Les coacervats, découverts et décrits par Bungenberg de Jong, sont des formations d'une complexité encore plus grande. La coacervation est une stratification provoquée par la solubilité limitée des constituants de la solution. Il se produit alors souvent des gouttes contenant un excédent d'un des constituants, c'est-à-dire des coacervats proprement dits. Ainsi, l'addition de gomme arabique à une solution de gélatine fait baisser la charge positive des particules de gélatine (les particules de gomme arabique portent une charge négative) et, en conséquence, produit la formation d'une goutte de coacervat englobant plus de 90 % du poids de la gélatine de la solution. Les coacervats sont obtenus à partir de différentes protéines

si leurs particules portent des charges contraires, ainsi qu'à partir de toutes sortes de substances organiques.

Du point de vue thermodynamique, les coacervats sont équilibrés et c'est là leur différence essentielle en comparaison des structures biologiques non équilibrées. A. Oparine [4] accorde à ces formes une grande importance dans la genèse de la vie. Des expériences ont montré que les coacervats sont capables d'adsorber des enzymes et, sous certains rapports, de se comporter à la façon de cellules, bien que, cela va de soi, il ne s'agisse que d'un petit nombre d'analogies fonctionnelles. On a parfois tenté de créer, d'une façon purement empirique, des structures simulant de vraies cellules.

Les mélanges de substances relativement simples telles que le formaldéhyde ou différents sels étaient maintenus dans des conditions d'asepsie complète, parfois à l'éclairage solaire, puis on recherchait, dans ces mélanges, des signes de genèse spontanée de formes rappelant des structures biologiques. On n'a pas obtenu de résultats nets et reproductibles.

Les structures dans lesquelles la nature dynamique intervient d'une façon parfaitement nette peuvent résulter de réactions accompagnant la formation de membranes semi-perméables. Le caractère dynamique de ces formes et la présence en elles de mécanismes de rétroaction leur donnent une ressemblance avec les systèmes biologiques, bien que, malheureusement, la ressemblance n'aille pas plus loin. Les structures de ce type peuvent être obtenues, par exemple, en plongeant des cristaux de sulfate de cuivre dans une solution de ferrocyanure de potassium ou des cristaux de chlorure de cobalt dans une solution de silicate de sodium, etc. Il existe une multitude de combinaisons de sels fournissant de jolis cristaux rappelant un peu les formes des végétaux ou des protistes (hydre). Herrera a décrit un grand nombre de « cellules artificielles » qui ressemblent parfois aux naturelles.

Le mécanisme de formation des « cellules » est d'une simplicité élémentaire. A la limite entre le cristal salin et la solution, il se forme une membrane semi-perméable lâche, composée des produits de la réaction. L'eau pénétrant par la membrane la distend et, finalement, la déchire. C'est alors que se manifeste le mécanisme de rétroaction. Réagissant à l'endroit de la rupture avec la solution extérieure, la solution de la cavité interne « raccomode » le trou et la membrane se reconstitue. Dans la suite, elle se distendra particulièrement fort à l'endroit de la rupture, car elle y est plus mince. Des ruptures ultérieures, des régénérations répétées conditionnent le développement de toute la forme. Si on fait se dérouler le processus dans une couche de liquide s'écoulant lentement et que l'on arrête l'écoulement de temps à autre, la structure de l'excroissance entourant le cristal primaire acquiert une forme en paliers: des parties en pente répondent au régime de l'écoulement, des parties verticales, à l'état de repos du liquide. La structure obtenue en versant à travers un capillaire une solution acide de sel d'aluminium quelconque dans une solution alcaline est encore plus « dynamique ».

La membrane limitant la structure n'existe que dans la zone où le pH se trouve dans des intervalles étroits: à l'intérieur de la cavité où le milieu est acide et hors d'elle où le milieu est alcalin, la membrane ne peut se former. Elle se forme donc sans cesse et se détruit sans cesse, conservant les propriétés d'un hydroxyde fraîchement produit.

Nul doute que dans les conditions réelles de l'ère azoïque, les facteurs hydrodynamiques pouvaient agir et agissaient sur la formation des macromolécules et des formes premières de leur organisation qui ont été ensuite le point de départ de la biogénèse.

§ 3. Facteurs hydrodynamiques de la morphogénèse

Le mouvement des liquides est un des plus fréquents facteurs capables d'agir sur les fonctions de distribution des particules se trouvant dans le liquide. Les réactions chimiques se déroulant sur les rivages et les bas-fonds des mers de l'ère azoïque étaient caractérisées par un large jeu de constantes de vitesses. Pourtant, les processus rattachés à la synthèse des substances organiques, qui devinrent par la suite importantes pour la vie, n'appartenaient pas aux plus rapides et il est fort probable que beaucoup d'entre eux subissaient l'influence du régime hydrodynamique du milieu où ils s'étaient déclenchés. Les facteurs hydrodynamiques venaient s'ajouter à l'agitation thermique, de sorte que l'état de la particule dépendait de sa forme. Si l'écoulement dans lequel se trouve la particule est laminaire, une particule en forme de bâtonnet entre en rotation dans cet écoulement, de sorte que la vitesse angulaire ω dépend du temps:

$$\omega = g \sin^2 \varphi, \qquad (I,1)$$

où g est le gradient de vitesse dans la direction perpendiculaire à celle de l'écoulement laminaire; φ, l'angle formé par la direction de l'écoulement avec l'axe longitudinal de la particule en bâtonnet; l'angle varie périodiquement et la vitesse atteint son minimum pour $\varphi = 0$ et son maximum pour $\varphi = \pi/2$.

Plus la vitesse angulaire est faible, plus la particule reste longtemps dans la position correspondante. C'est pourquoi un écoulement laminaire est caractérisé par une certaine fonction de distribution des particules suivant les angles φ. Le nombre des particules dont les axes longitudinaux forment des angles d'inclinaison avec la direction de l écoulement et se trouvent entre les limites φ et $\varphi + d\varphi$ s'exprime par l'égalité

$$dN = \rho(\varphi)\, d\varphi = \text{const} \frac{g}{\omega} d\varphi, \qquad (I,2)$$

c'est-à-dire la fonction de distribution ρ est proportionnelle au rapport du gradient à la vitesse angulaire. Il est évident que cette

fonction a une valeur maximale pour le nombre des particules dans la direction de l'écoulement (quand la vitesse angulaire est minimale) ; les axes longitudinaux s'orientent d'après l'écoulement. La vitesse angulaire de rotation ω est égale à

$$\omega = \frac{d\varphi}{dt}.$$

C'est pourquoi

$$dN = \rho(\varphi)\,\omega\,dt; \qquad \frac{dN}{dt} = \omega\rho(\varphi). \tag{I,3}$$

L'agitation thermique est également cause de rotation, mais le mouvement rotatoire thermique produit un effet opposé à la direction de l'écoulement. La vitesse avec laquelle les particules passent des positions ayant l'angle donné de l'axe longitudinal à tout autre position dépend de la concentration des particules dans l'une ou l'autre position ; le flux de diffusion rotatoire est dirigé des positions ayant la plus grande concentration de particules vers celles dans lesquelles les concentrations sont moindres. C'est pourquoi la vitesse de ce flux est égale à

$$\frac{\Delta N}{\Delta t} = D_r \frac{d\rho}{d\varphi},$$

où ΔN est le nombre de molécules dont les axes parcourent l'angle φ pendant le temps Δt et où D_r est le coefficient de diffusion rotatoire.

D'autre part, la vitesse de variation de la position angulaire conditionnée par les forces hydrodynamiques est $\rho(\varphi)\,\omega$; c'est pourquoi, quand ces deux vitesses sont égales, l état stationnaire est décrit par la relation

$$D_r \frac{d\rho}{d\varphi} = \omega\rho + \text{const.} \tag{I,4}$$

La somme des flux en tous points est dans ce cas identique pour toutes les valeurs de φ et la vitesse avec laquelle l'écoulement hydrodynamique crée une orientation avec prédominance des valeurs $\varphi = 0$ est égale à la vitesse à laquelle la diffusion perturbe ce flux, la fonction de distribution dans l'état stationnaire ne dépend pas du temps. Si l'état stationnaire n'est pas atteint, la fonction de distribution varie dans le temps et dans le cas général la relation

$$\frac{d\rho}{dt} = \frac{\partial}{\partial\varphi}\left(D_r \frac{\partial\rho}{\partial\varphi}\right) - \frac{\partial}{\partial\varphi}(\omega\rho). \tag{I,5}$$

est vraie.

Ceci signifie que certaines positions angulaires sont prédominantes et qu'un nombre d'axes longitudinaux toujours plus grand prend ces positions. L'équation différentielle (I,5) peut être résolue. Ainsi, pour des particules en bâtonnet nous avons en raison de

ce qui précède [cf. relation (I,1)]:

$$\frac{d\rho}{d\varphi} + \frac{g}{D_r} \rho \sin^2 \varphi = \text{const},$$

si le rapport g/D_r est petit, on cherche la solution sous la forme de la série

$$q/D_r \equiv \sigma; \ \rho \equiv \rho_0 + \rho_1\sigma + \rho_2\sigma^2 + \ldots,$$

ce qui conduit aux valeurs

$$\rho_1 = \frac{1}{4} \rho_0 \sin 2\varphi, \qquad \rho_2 = \frac{1}{16} \rho_0 \cos 2\varphi - \frac{1}{64} \rho_0 \cos 4\varphi,$$

justes pour un écoulement faible. La solution prend la forme (Beder):

$$\rho = \rho_0 \left[1 + \frac{\sigma}{4} \sin 2\varphi + \frac{\sigma^2}{16} \left(\cos 2\varphi - \frac{1}{4} \cos 4\varphi \right) \right]. \qquad \text{(I,6)}$$

Cette orientation des particules correspondant aux fonctions de distribution est maintenue dans le système dynamique, lui communiquant une structure déterminée [5].

Il ne faut pas oublier que les macromolécules peuvent former des particules élasto-visqueuses pour lesquelles l'hypothèse simplifiante de dureté absolue, souvent admise en première considération, se trouve être fausse [6].

Dans un écoulement, de telles particules non seulement s'orientent, mais aussi subissent des déformations. Ceci a, en particulier, un retentissement sur les effets de la biréfringence. Une particule sphérique prend dans le flux la forme d'un ellipsoïde et, dans son mouvement de rotation, elle éprouve successivement une extension et une compression. Le mouvement brownien des particules sphériques entraîne déjà des modifications de leurs formes, si bien que dans une solution, dans des conditions d'équilibre thermodynamique, on a un assortiment de particules de formes diverses.

Les macromolécules de substances d'intérêt biologique et leur amas doivent donc supporter ce régime qui non seulement retentit sur la caractéristique sphérique de la particule, mais agit aussi sur ses propriétés internes individuelles. La déformation est en rapport avec la viscosité de la particule et le déphasage de la tension déformante et de la déformation, en rapport avec le temps de relaxation.

D'une part, tous ces facteurs imposent certaines limitations aux rapports géométriques dans les ensembles de macromolécules de la forme assignée; de l'autre, ils mènent à des rapprochements et des éloignements périodiques de certains groupes chimiquement actifs dans les macromolécules, ce qui peut avoir, à son tour, des conséquences chimiques, dans les processus de catalyse par exemple.

Les structures fibrillaires complexes ou les pelotes souples de macromolécules sont un rappel éloquent des conditions dans lesquelles ces structures se sont probablement constituées.

Pour comprendre les conditions de formation des structures dynamiques, il est important de connaître l'aspect cinétique des processus de variation de la fonction de distribution. Si, par exemple, dans un écoulement comprenant des particules plus ou moins asymétriques s'est établi un état stationnaire caractérisé par une certaine fonction de distribution, dès que cet écoulement s'arrête, cette fonction commence à varier. Dans le cas d'un écoulement plan de gradient petit, on peut utiliser l'expression approchée de la fonction de distribution (I,6) et considérer l'angle φ comme une fonction du temps:

$$\rho = \rho_0 \left[1 + \frac{\sigma}{4} \sin 2\varphi \cdot x(t) \right]. \qquad (I,7)$$

Le coefficient de diffusion rotatoire peut être considéré comme indépendant du temps. L'équation est satisfaite par la fonction

$$x(t) = e^{-4D_r t}, \qquad (I,8)$$

qui sera sa solution.

Le rapport $1/4D_r$ est le temps de relaxation:

$$\tau_0 = \frac{1}{4D_r}.$$

Durant ce temps, l'orientation, décroissant selon la loi exponentielle, diminue de *e* fois. Si l'ecoulement n'est pas plan, mais tridimensionnel, le temps de relaxation est égal à

$$\tau_0 = \frac{1}{6D_r}. \qquad (I,9)$$

L'influence de l'interaction intermoléculaire n'est pas alors prise en considération et il est difficile d'en tenir compte.

La notion qualitative des effets provoqués par des réactions chimiques dans le flux décrit et conduisant à la formation de structures n'en est pas moins utile. Admettons que, dans le flux, se meuvent des particules plus ou moins symétriques, des particules d'une forme proche de la forme sphérique par exemple. Celle-ci est caractérisée, dans l'état stationnaire, par une certaine fonction de distribution. Supposons qu'il se produise, entre les particules, une réaction de polymérisation ayant pour résultat la formation de particules en bâtonnet. La fonction de distribution par angles varie et c'est la répartition des particules le long de l'écoulement qui sera prédominante.

Supposons que l'ensemble des particules formé soit dynamique dans ce sens qu'à une extrémité de la particule ait lieu la désagrégation, tandis qu'à l'autre extrémité, la croissance de la particule. Comme l écoulement contourne les particules, c'est-à-dire qu'il existe une certaine vitesse finie de l'écoulement par rapport à la particule, en observant la structure dynamique dans un système de coordonnées lié à la particule, on peut obtenir un système stable

de particules, correctement orientées dans l'espace et constamment renouvelées. Si des liaisons chimiques transversales surgissent entre les particules, ce qui est parfaitement possible, étant donné que les obstacles stériques à la réaction correspondante sont minimaux, la structure devient rigide et la fonction de distribution se maintient formellement (par rapport aux fragments en chaîne du système) ou se modifie de façon insignifiante. Les liaisons chimiques fixent la disposition créée par les conditions hydrodynamiques. Après quoi, l'écoulement cesse d'être nécessaire en tant que moyen d'entretenir une certaine fonction de distribution. On peut supposer que les structures complexes des systèmes biologiques portent en quelque sorte le sceau des écoulements hydrodynamiques qui les ont créées.

Remarquons qu'une structure complexe formée à partir de molécules orientées en forme de bâtonnet peut se maintenir telle également dans un écoulement très faible ne suffisant que pour lui apporter les fragments nécessaires à la construction d'une extrémité de molécule et pour emporter les fragments dissociés de l'autre extrémité. De plus, en présence, dans cette structure, de cavités ouvertes de part et d'autre, la structure même orientera les petites particules symétriques et communiquera à leur mouvement un caractère tel que la fonction de distribution qui leur est propre paraisse perturbée. En outre, plus se fait ressentir fortement l'influence des forces proprement chimiques de la part de la structure complexe sur les petites particules, plus intense est la variation subie par la fonction de distribution des petites particules. De cette façon, la structure devient, à côté du flux primaire, un facteur déterminant la fonction de distribution des petites particules.

On peut objecter à cela qu'en considérant tout le système, on n'a pas supposé d'abord de forces chimiques ; or, ensuite, on les a prises en considération. C'est juste — nous devons postuler une succession des événements dans laquelle s'accomplit d'abord l'orientation qui est ensuite suivie d'une réaction fixant le tableau hydrodynamique. Mais, premièrement, c'est une question de cinétique et une répartition favorable augmente justement la probabilité de réaction et, deuxièmement, tous les processus de ce genre se sont presque toujours déroulés avec participation de catalyseurs. Les traces du mouvement contraint des petites particules suivant les éléments d'une structure complexe sont restées également dans les systèmes biologiques, dans lesquels différents transferts d'ions, de radicaux et de fragments de molécules entiers (glucides) constituent un phénomène courant.

Enfin, les conditions de la conjugaison énergétique sont favorables ici également. A l'état stationnaire d'un système hétérogène, la condition de stabilité est le minimum de production d'entropie. Mais ce minimum signifie la dissipation minimale d'énergie qui, à son tour, correspond à la conjugaison énergétique des réactions. C'est pourquoi, du point de vue thermodynamique, c est dans ces conditions que la conjugaison est la plus probable. Une question

se pose : pourquoi faut-il parler de structures dynamiques et pourquoi ne pas se contenter de structure statique habituelle? C'est que, dans un écoulement, l'accumulation d'une structure complexe et non dynamique sera un facteur de rétroaction négative et retiendra l'écoulement. En outre, une structure dynamique ayant un temps de relaxation déterminé peut conserver n'importe quelle forme instable, si les processus d'apport et de reflux de la matière dont elle est constituée ont lieu à des vitesses convenables (d'une façon générale, moins grandes qu'il ne le fallait pour la formation de la structure même, c'est-à-dire pour l'orientation des particules en bâtonnet avant l'apparition de liaisons transversales entre elles).

§ 4. Sort ultérieur des formes primitives

Avec la diversité de disposition de leurs groupes actifs et leur aptitude à former des structures de complexité supérieure, les macromolécules sont devenues les matériaux initiaux de l'évolution biochimique.

Après que se furent formées des molécules en chaîne du type polypeptides, dans leurs interrelations avec le milieu un facteur nouveau s'est introduit : la forme de la molécule. La molécule en chaîne peut exister sous la forme hélicoïdale ou sous la forme d'une pelote chaotique.

Etant donné que l'extrémité de la molécule en chaîne peut occuper différentes positions, pour décrire la forme de la particule obtenue, il est nécessaire d'appliquer des méthodes statistiques. Si le commencement de la chaîne est fixé en un point répondant à l'origine des coordonnées, la position de la fin de la chaîne peut être décrite par le vecteur $\bar{h}$, mené de l'origine des coordonnées à la fin du dernier segment de la chaîne. On peut trouver la probabilité pour que le vecteur $\bar{h}$ ait, indépendamment de sa direction, une longueur assignée h. Les calculs montrent que pour une chaîne librement articulée, cette probabilité est décrite par la fonction de Gauss :

$$W = \frac{4}{\sqrt{\pi}} \left(\frac{3}{2NA^2} \right)^{3/2} e^{-3h^2/2NA^2} h^2, \qquad (I,10)$$

où A est la longueur du segment, N le nombre de segments.

L'interaction des segments avec le solvant, les forces survenant lors du rapprochement des segments et d'autres facteurs entraînent, de fait, un écart de cette fonction par rapport à celle de Gauss. Le caoutchouc, le polystyrène, le polyméthacrylate de méthyle forment des pelotes de Gauss, des dérivés de la cellulose et un certain nombre de polyélectrolytes et manifestent des écarts, surtout en ce qui concerne des chaînes relativement courtes où la cause des écarts est simplement le nombre insuffisant des maillons.

La tendance à la spiralisation des molécules de biopolymères est si fortement prononcée que l'écoulement hydrodynamique provoqué par le mouvement d'une tige de verre à la surface de la solution

entraîne parfois la spiralisation et la formation d'une structure fibreuse [6]. Il est possible que les écoulements hydrodynamiques aient favorisé l enroulement en spirale des molécules linéaires de biopolymères.

Une grande région de macromolécules hélicoïdales est plus stable que plusieurs petites, c'est pourquoi dans l'interaction de régions il se produit une spiralisation, perturbée, cependant, par des tendances entropiques.

L'énergie libre apparue lors du passage de l'état hélicoïdal à l'état de pelote est égale à

$$\Delta G = z\,(\Delta H - T\Delta S), \qquad (I,11)$$

où z est le degré de polymérisation ; ΔH la variation d'enthalpie et ΔS la variation d'entropie pour un maillon.

La « fusion » de la spirale répond à la condition

$$\Delta G = 0, \qquad T_{fus} = \frac{\Delta H}{\Delta S}. \qquad (I,12)$$

Le passage à la spirale exige une dépense d'énergie libre, c'est pourquoi des facteurs tels que la formation de liaisons intramoléculaires et la désolvatation favorisent l'apparition d'une spirale. Dans ce cas, pour un petit nombre de segments, le degré de spiralisation dépendra fortement du nombre des segments et, inversement, dans de grandes spirales à maillons nombreux cette dépendance est faiblement prononcée.

Il en est de même pour les doubles hélices type ADN ; bien que leur étude soit très compliquée, on possède pourtant des données (Lifson et Zimm [7] et autres) attestant que, pour une chaîne assez longue, les caractéristiques des passages conformationnels ne dépendent déjà plus de la longueur de la chaîne.

On a trouvé pour l'ADN que l'introduction d'électrolytes dans sa solution favorise la stabilisation de la forme hélicoïdale.

La réversibilité des passages spirale-pelote et la possibilité de traiter ces processus comme équilibrés-réversibles marquent de nouvelles éventualités dans le développement des mécanismes de régulation, apparaissant dans les systèmes macromoléculaires dynamiques à ce stade de l'évolution.

La probabilité de l'auto-organisation des systèmes primitifs dépend d'un complexe d'attributs propres aux atomes et molécules qui constituent les formes ordonnées.

Remarquons que les résultats de Turing dépendent de valeurs concrètes des constantes de diffusion et de vitesse des réactions. Tout ce que nous savons des propriétés des atomes et molécules ainsi que des conditions dans lesquelles différents composés ont existé dans la période azoïque montre que, d'une façon générale, la probabilité d'apparition d'une organisation primitive sur Terre était très grande. Bien plus, de nombreuses formes paraissant assez compliquées, telles que les spirales dans certaines conditions, se forment spontanément, c'est-à-dire que le passage correspondant est

justifié du point de vue thermodynamique et n'exige pas de mécanismes de conjugaison; même des systèmes de rétroaction peu complexes ont de grandes chances de se constituer.

Ainsi, l'apparition de la vie dans la Nature a été préparée par une abondance de possibilités chimiques et structurales. La vie apparaît comme une des innombrables variantes de l évolution physique et chimique de l'Univers et la pluralité des états dont un ou plusieurs acquièrent avec le temps une valeur biologique est la condition indispensable de sa genèse. C'est pourquoi la facilité avec laquelle se constituent des formes organisées indique seulement qu'elles peuvent servir de matière « pour une sélection », de même que la pluralité des voies de la synthèse des acides aminés assurent des chances d'utiliser ces substances dans le cycle de la vie.

Les vues exprimées par H. Pattee [8] présentent un grand intérêt. Sa conception essentielle consiste dans la tendance à ramener le problème de l'origine de la vie dans le domaine des lois de la physique et à le placer entre les systèmes mécaniques macroscopiques, où est possible une entière spécification des forces et des variables dynamiques, et les systèmes statistiques avec leur spécification incomplète caractéristique des états. D'après ce chercheur, des structures cristallines déjà ordonnées pouvaient être les prédécesseurs de macromolécules d'intérêt biologique. Une structure apparue à une étape déterminée peut agir sur le processus de fixation de monomères de façon qu'au stade azoïque la croissance de la macromolécule était déjà régulée par un mécanisme de feed-back. Aussi ce qu'on appelle mécanisme génétique est en réalité le résultat de l évolution de systèmes ordonnés, constitués de macromolécules.

La raison pour laquelle l'évolution choisit la voie qui conduisit aux formes de la vie que nous connaissons reste encore obscure.

Quelle loi devait aider à « faire la sélection » et entrer en jeu pour que se déclenche le processus d'auto-organisation et de stabilisation des embryons primitifs des systèmes biologiques futurs?

Pour le moment, personne n'est en état de répondre à cette question.

Certes, on peut considérer l'apparition même de formes s'organisant elles-mêmes comme une loi principale de la Nature, au même titre que les principes fondamentaux de la mécanique, mais il serait alors désirable de trouver une formulation compacte reliant les lois biologiques aux phénomènes de la nature minérale. Si l'élargissement graduel du cadre d'une règle quelconque, vraie pour le « monde non organisé », permet de l'étendre au domaine de la biologie de façon que les systèmes biologiques soient une expression particulière du principe général, cette règle mérite déjà notre attention.

Plus loin, nous essayerons de comparer, à partir des positions les plus générales, les systèmes physiques élémentaires aux systèmes biologiques.

CHAPITRE II

CARACTÉRISTIQUES PARAMÉTRIQUES ET CODÉES DES INTERACTIONS SYSTÈME-MILIEU

§ 1. Notion de codes

Représentons-nous un certain système (gaz, liquide, mécanisme composé d'un pendule suspendu à un fil impondérable, cellule, etc.) et supposons que le milieu extérieur exerce sur lui une action (lumière incidente, chaleur, oscillations mécaniques) de sorte que ses paramètres soient contraints de varier.

L'étude des relations entre des systèmes de différente nature et le milieu montre la dualité de cette interaction. Le milieu peut influer sur le système en modifiant quantitativement un de ses paramètres quelconque, volume du gaz, réserve d'énergie, quantité de substance, etc. Nous qualifierons cette interaction de paramétrique. D'un autre côté, l'effet de l'influence exercée sur le système peut dépendre non seulement de l'intensité ou même de la nature de cette influence, c'est-à-dire de la variation quantitative de tel ou tel paramètre, mais aussi de la fréquence à laquelle elle a lieu ou de la disposition spatiale de ses sources et des parties du système. C'est la partie opérationnelle ou, comme nous l'appellerons, partie codée de l influence. Nous étendons ainsi la notion de code à un large cercle de systèmes physiques [9].

Dans la théorie de la régulation, la variation contrainte de paramètres des systèmes forme un signal d'entrée. La dépendance de chaque paramètre par rapport au temps (et dans le cas général par rapport également aux coordonnées spatiales, à la disposition des sources lumineuses par exemple) est exprimée par une certaine fonction F. Les signaux de sortie f, c'est-à-dire la réponse du système à l'action exercée, sont obtenus par l'intermédiaire d'une fonction de transfert K, que l'on peut trouver dans le cas de systèmes linéaires. Ainsi, nous obtenons un schéma: signal d'entrée (fonction du temps et des coordonnées) — fonction de transfert — signal de sortie (fonction du temps et des coordonnées): $F \to K \to f$.

A chaque valeur finie du signal d'entrée correspond une valeur finie (pour les systèmes stables) du signal de sortie. Mais pour certains systèmes, dont font partie les biologiques, ce n'est pas tant la valeur que le genre de la fonction F qui détermine leur comportement. Dans certains cas ce genre (l'opérateur agissant sur les variables) peut être d'un caractère « particulier », il peut, par exemple, comprendre une rétroaction en systèmes fermés. Rapportons maintenant la fonction F non pas au système mais au milieu, c'est-à-dire supposons que le milieu exerce sur le système des

influences dans lesquelles les facteurs temporels et spatiaux sont assignés par un certain opérateur agissant sur les coordonnées et le temps et examinons de quelle façon varieront les paramètres du système : sa masse, son énergie, son entropie, etc. La fonction F sera la partie codée de l'influence exercée. Pour les systèmes statistiques élémentaires tels qu'un gaz parfait, les codes n'ont pas d'importance. L'état du système est déterminé par l'énergie ; l énergie est une fonction d'état et il est parfaitement indifférent de quelle façon les portions d'énergie reçues par le système dépendaient du temps ; le résultat final sera le même dans tous les cas.

Selon l'expression d'Albert Ducrocq, les systèmes thermodynamiques sont anarchiques, c'est-à-dire qu'ils ne présentent pas de signes de ce qu'on appelle une organisation.

Dans de tels systèmes, les interactions ont un caractère paramétrique, c'est un domaine où dominent les fonctions d'état et leurs différentielles complètes. A l'extrémité opposée d'une longue suite de systèmes divers se trouvent les systèmes biologiques. Dans ces systèmes, les interactions codées non seulement s'avancent au premier plan, mais encore règlent presque entièrement la marche des variations des paramètres. La notion de code permet ainsi de considérer d'un seul point de vue les systèmes vivants et inertes [9].

Le signe d'une action codée peut être :

1. La variation des paramètres du système à condition que l'action exercée ait atteint un degré déterminé. Dans les systèmes biologiques le principe d'excitation nerveuse (« tout ou rien ») se rattache à ce signe. Dans les systèmes chimiques élémentaires c'est une énergie d'activation nécessaire pour déclencher une réaction chimique. La nature codée de cet effet est une des causes des difficultés rencontrées quand on recherche un lien entre l'énergie d'activation et les propriétés thermodynamiques du système.

2. La dépendance de l'effet par rapport à la fréquence de l'action. Les effets quantiques en sont un exemple classique.

L'atome est le système le plus simple permettant de distinguer la partie paramétrique et la partie codée. Ce système a ceci de remarquable que l'on connaît l'équation exprimant le lien entre ces deux parties. L'équation de Planck :

$$\varepsilon = h\nu$$

comprend une partie paramétrique (ε) et une partie codée (ν). Il importe de remarquer que le rôle du code dans l'exécution concrète du processus paramétrique (variation du paramètre ε) est déterminé par la présence d'une certaine *organisation*, c'est-à-dire de l'atome même avec ses niveaux quantiques. Un gaz parfait est également capable de capter la partie codée des actions, mais c'est seulement dans les systèmes organisés que la partie codée d'un facteur peut commander un processus paramétrique. Dans les systèmes mécaniques, la résonance en est un exemple.

L'importance exceptionnelle des rythmes (c'est-à-dire précisément des codes) d'éclairage, d'actions thermiques, etc., pour les systèmes biologiques ne soulève aucun doute.

3. La dépendance de l effet par rapport à la disposition spatiale des sources d'influences. Dans les systèmes moléculaires, les effets de ce genre se découvrent dans ces coefficients difficiles à calculer qui doivent tenir compte des facteurs spatiaux, des « difficultés spatiales », etc. En principe, on ne saurait rattacher ces coefficients à des effets purement paramétriques: ils doivent plutôt être considérés comme l'expression de facteurs perturbant les fonctions de distribution.

4. La dépendance entre l'effet et la succession des influences chimiques. Cet exemple peut sembler trivial. Toutefois, entre les mains des pharmacologistes les codes sont un moyen très efficace de régir l'état de l'organisme.

5. Les dépendances temporelles et spatiales de l'effet exercé par le milieu extérieur. Tout organisme éprouve des effets que l on peut considérer comme combinés de codes temporels et spatiaux. Les organismes se dirigent et se comportent suivant un code complexe vis-à-vis des facteurs du milieu extérieur et intérieur (besoin de nourriture, etc.). Dans tous les cas, l'action codée est essentiellement rattachée à une nature physique déterminée du paramètre variable. La chose est claire quand il s'agit d'objets très simples: atomes absorbant ou émettant des oscillations électromagnétiques. Ce qui importe ici ce n est pas la fréquence en général, mais la fréquence du processus oscillatoire en rapport avec le photon: $\varepsilon = h\nu$.

La perte de cette dépendance rigide n'est possible qu'en passant à des codes d'un ordre supérieur; or, ce sont eux qui caractérisent la pensée humaine, c'est pourquoi on peut supposer que la domination accrue de ces codes-symboles est un des signes importants de l évolution. Tout ceci, dans l'ensemble, permet d'affirmer que des systèmes organisés quelconques distinguent dans une certaine mesure la partie codée de l'action de sa partie paramétrique et que l'apparition de la vie est l'expression de cette tendance menée à un certain degré extrême.

§ 2. Les codes dans les systèmes dynamiques

Une action codée conduit, d'une façon générale, à des états non équilibrés, étant donné que son effet dépend du code et que dans le sens thermodynamique un état équilibré est unique.

Les processus codés ne peuvent entretenir la stabilité (par rétroactions) que de structures dynamiques, c'est-à-dire constamment renouvelées. D'une manière générale, ces processus caractérisent les systèmes dynamiques. Dans un système statique, des processus reflétant la tendance du système à l'équilibre se superposeront aux processus codés comme à toute perturbation, et il sera impossible d'obtenir aux signaux codés des réactions reproductibles. Pour

les systèmes statistiques non équilibrés, dont l'état dépend des temps de relaxation, la dépendance des influences extérieures par rapport au temps n'est déjà plus indifférente.

Les systèmes dynamiques sont capables de modifier de façon stable les fonctions de distribution aux dépens de la « partie codée » de l'action. C'est pourquoi nous examinerons principalement les systèmes dynamiques. Il faut souligner que la vie n'est représentée que par des structures dynamiques et que le dynamisme est la propriété essentielle de tout ce qui vit ; du point de vue de la conception ici exposée cette particularité se rattache au rôle des processus codés dans les systèmes biologiques. Le pont entre le vivant et l'inerte est constitué par des organisations dynamiques dans lesquelles les codes régissent les processus paramétriques.

Le côté essentiel de cette conception consiste en ce que de telles organisations sont trouvées également parmi les systèmes inertes les plus simples et parmi les systèmes vivants, que de plus on ne perçoit pas entre eux de solution de continuité sous ce rapport et que l'évolution des formes inférieurement organisées aux formes supérieures présente le tableau d'un renforcement graduel du rôle des processus codés. Plus le système est compliqué, plus le caractère codé des interrelations avec le milieu est important. Ainsi, ce qui importe pour la croissance d'une plante ce n'est pas seulement la lumière, mais aussi le rythme de l'éclairage périodique, et les signaux lancés par un phare constituent un code complexe assurant la stabilité du système composé du navire et de son équipage.

La commande codée s'étend non seulement aux liaisons organisme-milieu, mais à toutes les liaisons internes de l'organisme même. L'évolution depuis les protistes jusqu'aux formes complexes de la vie est un déploiement graduel de mécanismes codés se subordonnant de plus en plus la zone entourant l'organisation primitive.

On pourrait indiquer de nombreux exemples de systèmes de la nature inerte dans lesquels des codes se manifestent. La résonance dans les oscillations mécaniques détermine la possibilité d'un transfert d'énergie, la résonance électronique paramagnétique, la possibilité du passage d'un électron à un niveau excité, la conformité géométrique favorise la cristallisation quand un germe est jeté dans une solution sursaturée, etc.

§ 3. Codage chimique

En faisant abstraction des relations temporelles et en considérant seulement les relations spatiales, les codes chimiques nous apparaissent sous la forme de différents principes de conformité structurale et énergétique qui se sont montrés si fructueux dans la catalyse hétérogène à laquelle la théorie d'A. Balandine a ouvert de larges voies. Dans le domaine de la biocatalyse il est difficile d'établir une analogie avec les structures rigides de la catalyse hétérogène, étant donné que se modifient les conformations des molécules de

substrat et de catalyseur (théorie de Koshland), mais ceci se produit justement parce qu'il faut obtenir la correspondance exigée par la réaction. Le principe matriciel, essentiel en biologie, détermine la duplication des molécules d'ADN et la formation de l'ARN. Evidemment, la meilleure illustration que les codes stéréochimiques peuvent être codés successivement de nombreuses fois en obtenant des codes d'ordre de plus en plus élevé est fournie par l'activité de l'ADN et de l'ARN, dont la découverte est, sans conteste, la plus grande acquisition de la science de notre siècle. Le code de l'ADN est transcrit par l'ARN et sur l'ARN un processus codé détermine l'ordre de répartition des radicaux acides aminés dans les différentes protéines et, du nombre, celles qui possèdent une activité catalytique.

Les difficultés de l'analyse des interrelations codées dans les réactions chimiques consistent non seulement en ce que l'ensemble des molécules réagissantes représentent souvent une collectivité statistique (dans les systèmes non biologiques). Dans de nombreux cas, la réaction conduit par elle-même à une forte désorganisation des particules initiales.

Si une structure déterminée de la molécule est donnée, certaines de ses propriétés présentent des caractères codés; les fréquences dans les spectres d'absorption, l'orientation dans l'adsorption, etc., ont un caractère codé. Toutefois, la vitesse de dégradation de la molécule ne sera déterminée par le type de la structure que tant que dureront les traits essentiels de son organisation. Plus est importante la modification de la structure qui résulte d'une réaction chimique, plus il est difficile de découvrir un lien entre la vitesse de la réaction et les caractéristiques de la substance initiale. Ces caractéristiques représentent ordinairement des constantes thermodynamiques reflétant faiblement la géométrie de la molécule. La correspondance entre la vitesse de la modification de l'état et le type de l'organisation (c'est-à-dire une grandeur de nature codée) ne peut être découverte qu'à condition que le processus n'altère presque pas la « carcasse » principale de la molécule.

C'est surtout dans les réactions photochimiques dans lesquelles la « charpente » de la molécule est conservée qu'apparaît nettement ce type de lois, et d'habitude il s'agit seulement de passages d'électrons à des états excités. Ainsi, dans l'interaction de la molécule excitée D* avec la molécule A la probabilité P du transfert d'énergie D* → A (c'est-à-dire une grandeur proportionnelle à la vitesse) est proportionnelle au carré de l'intégrale d'échange:

$$\left| \int \psi_{D*}\psi_A H \psi_D \psi_{A*} \, d\tau \right|^2,$$

où $\psi_{D*}\psi_A$ et $\psi_D\psi_{A*}$ sont des fonctions ondulatoires des états initial et final; $H = e^2/r_{1\,2}$ ($r_{1\,2}$ distance entre électrons).

L'intégrale est l'énergie de l'interaction électrostatique des couches électroniques des molécules du donneur et de l'accepteur. C'est ainsi que se réalise, par exemple, le transfert d'énergie d'un

niveau triplet à un autre triplet [10]. C'est un exemple de la façon relativement simple dont la vitesse est rattachée à une grandeur thermodynamique, l'énergie, quand les organisations sont conservées et quand il se produit seulement un transfert d'excitation.

Dans la catalyse biologique, la disposition des parties réagissantes des molécules ne perturbe pas substantiellement la structure de l'enzyme (ne la désorganise pas), et l'état initial, à partir duquel commence le remaniement des liaisons, ne se distingue pas beaucoup de l'état transitoire. Dans ce domaine, intéressantes sont les recherches de Beuer, qui a montré que dans la réaction de transfert du groupe phosphate entre le phosphoenolpyruvate et l'ADP la disposition de ces molécules sur l'enzyme est telle que la configuration générale des molécules se rapproche de celle du complexe transitoire. Beuer estime que c'est la cause de l'augmentation de l'activité.

Le rôle du facteur assignant le code spatial est joué par la molécule d'enzyme; c'est elle qui agit sur les plus petites molécules en les arrangeant de façon que la réaction rattachée à une variation déterminée d'énergie (par accumulation d'énergie dans la liaison macroergique de l'ATP formée) se déroule à une plus grande vitesse, tandis que les autres potentialités chimiques ne sont pas réalisées.

La correspondance spatiale rigoureuse entre les molécules du substrat et le relief chimique de la molécule d'enzyme, élaborée par toute la marche de l'évolution des biocatalyseurs illustre le rôle croissant des relations codées dans le développement des formes de la vie. G. Quastler [11] a approché ce problème de près en indiquant que dans chaque processus il se produit une interaction d'objets — une transmission d'information; de plus, pour « reconnaître » l'objet, toute l'information qu'il renferme n'est pas nécessaire, mais seulement la partie que Quastler appelle « signature ». Les enzymes « reconnaissent » le substrat au moyen d'un assortiment d'acides aminés; les acides aminés responsables de la fonction donnée de l'enzyme constituent sa signature. Les processus codés ont atteint une haute perfection dans les mécanismes de synthèse des protéines. c'est-à-dire dans l'appareil ribosomique. Les effets énergétiques relativement faibles rattachés à la synthèse des chaînes polypeptidiques répondent à un code d'une complexité extraordinaire.

Selon Koshland, les molécules des substrats peuvent elles-mêmes modifier la structure de l'enzyme de façon qu'elle devienne particulièrement favorable à la réaction. Dans ce cas, c'est un mécanisme ramenant l'enzyme à son état initial qui agit, c'est-à-dire maintenant l'organisation. Le dynamisme des structures biologiques rend moins rigide l'exigence du maintien de l'organisation. Les enzymes se détruisent peu à peu et sont remplacés par de nouveaux. Nous parvenons à une conclusion très importante. Le codage chimique qui suppose la fixité d'une certaine organisation déterminant le

code est en substance un codage catalytique. C'est pourquoi il est parfaitement régulier que, pratiquement, tous les phénomènes biologiques se déroulent avec participation de catalyseurs.

Les biocatalyseurs sont des structures très compliquées d'une organisation élevée, tandis que les molécules transformées ont une structure moins complexe et que le flux d'énergie créé par leurs transformations est avant tout neutralisé par la formation de liaisons accumulant l'énergie, puis il est employé à l'accomplissement de divers genres de travaux et, de nouveau, dans des mécanismes d'une organisation élevée. Le caractère de l'action des enzymes montre que si le niveau d'organisation du système lui permet de dégager de différentes actions codées une action déterminée, c'est précisément ce code qui conditionnera la transmission de la partie paramétrique, c'est-à-dire l'apparition d'un « flux du paramètre ». Il est tout à fait possible que, dans certains cas, le système éprouve un effet paramétrique si considérable que son état se modifie indépendamment de la partie codée de l'action exercée. Toutefois, dans ce cas, les caractères de l'organisation primitive seront perdus, c'est-à-dire ce qui est justement la condition de réalisation d'une interaction codée.

Des flux paramétriques d'une grande puissance répriment les relations codées; c'est pourquoi, à l'échelle cosmique, l'apparition d'une organisation semblable à la cellule vivante n'est sans doute pas possible. Mais au fur et à mesure que des interactions puissantes font place à d'autres faibles, le rôle des interactions codées augmente et les barrières des codes se mettent à agir comme des facteurs limitant les possibilités de développement de phénomènes spontanés. En cinétique chimique, de longues années de recherche du lien entre les facteurs stériques et les facteurs énergétiques n'ont pas conduit à des formulations théoriques nettes, car ce lien ne se découvre, apparemment, que si, durant la réaction, un certain niveau d'organisation se maintient. Sinon, le caractère codé de la réaction s'efface.

Il est au plus haut point important que dans le cas général le code n'ait pas d'équivalent thermodynamique déterminé, c'est pourquoi l'utilisation de codes permet en somme de détourner les restrictions thermodynamiques. Dans les systèmes biologiques toutes les liaisons agissent avec une charge codée maximale et une charge thermodynamique minimale.

L'exemple le plus caractéristique de commande d'un processus paramétrique est donné par la conjugaison énergétique des réactions dans les systèmes biologiques. Le flux d'énergie mène à la formation d'ATP dans des conditions rigoureusement déterminées; dans les structures des mitochondries, dans lesquelles s'accumule l'énergie, les codes spatiaux (disposition des enzymes) et les codes temporels (la succession de leur action) commandent le processus paramétrique. S'il en était autrement, la cellule serait menacée de désorganisation de ses principaux appareils.

§ 4. L'imposition d'un code

Les relations codées entre l'organisme et le milieu présentent un grand intérêt. L'organisme ne capte un code extérieur qu'à la condition qu'il soit d'une certaine durée. Ceci est en rapport avec les temps de relaxation dans les systèmes afférents. Mais si un certain code se répète de nombreuses fois, on constate alors le phénomène de l'« imposition » du code à l'organisme. Ceci signifie que dans le système biologique se déclenchent des processus rattachés au code d'une façon ou d'une autre et présentant eux-mêmes un caractère codé. On peut trouver dans le recueil *Biological clocks* [12], consacré aux rythmes biologiques, de nombreux exemples de la façon dont l'alternance du jour et de la nuit suscite des processus codés dans les plantes.

Dans les systèmes simples situés au début de la voie menant de la nature inerte aux formes de la vie on peut découvrir des phénomènes ayant une ressemblance avec l'imposition de rythmes déterminés à un système aussi complexe qu'une plante.

J. Pringl [13] étudiant l'interaction d'oscillateurs non linéaires a établi que si l'un des oscillateurs associés se subordonne l'autre en l'obligeant à se synchroniser sur ses propres oscillations, le résultat de l'interaction dépendra du côté à partir duquel la fréquence de l'oscillateur se rapproche de celle de l'autre oscillateur stationnaire. Quand l'oscillateur se rapproche de la fréquence stationnaire du côté des valeurs supérieures, la fréquence de l'oscillateur qui se rapproche capte cette fréquence stationnaire; au contraire, si la fréquence se rapproche de la fréquence stationnaire du côté des valeurs inférieures, elle sera elle-même captée par cette dernière, même si au moment de la capture il y a une différence de fréquences. Dans le premier cas, cette différence sera plus grande que dans le deuxième. B. Goodwin [14] estime que pour que la capture ait lieu la liaison entre oscillateurs doit être d'une certaine force, mais lorsque la température dite « talandique » (terme de Goodwin) est basse, la capture n'a pas lieu.

Pringl accordait au phénomène de la capture des fréquences beaucoup d'importance en rapport avec les processus d'apprentissage et la théorie de l'activité nerveuse, étant donné que les chaînes fermées des neurones représentent, de son point de vue, des oscillateurs élémentaires. On doit à Goodwin cette remarque profonde que le sens de la théorie de Pringl consiste en ce qu'une population d'oscillateurs interagissants évoluera et passera, sous l'influence de perturbations stochastiques, à des états d'une plus grande complexité qu'au départ.

Les remarquables parallèles qui, de ces positions, se dessinent entre un phénomène aussi compliqué que l'évolution de populations d'organismes et les lois du comportement d'oscillateurs non linéaires associés présentent vraiment un grand intérêt, bien qu'une théorie de ce genre ne puisse expliquer la genèse de structures spécifiques et le maintien de fréquences différentes dans ces structures (F. Halberg).

De notre point de vue, l'interaction des oscillateurs est un exemple classique d'imposition de code; de plus, comme le montrent les données de Pringl, cette imposition dépend de l'ordre de variation du code, c'est-à-dire en substance, du caractère des deux codes. L'apparition d'un système oscillatoire résultant d'une imposition montre que non seulement le système donné (un oscillateur), mais aussi le facteur milieu (l'autre oscillateur) sont assujettis à une variation, c'est-à-dire que le système tout entier s'organise à un niveau plus élevé.

Comparons ces effets aux tendances entropiques dans la nature inerte. Plus un état est chaotique, plus grande est la probabilité de son apparition dans un système isolé de la thermodynamique classique. Mais dans les systèmes biologiques ouverts des actions codées désordonnées n'ont pas de chances d'être captées par le système, c'est-à-dire que la probabilité de leur extension au système n'est pas grande (si le système n'est pas détruit par elles). Les systèmes possédant une certaine organisation contribuent au choix de codes, mais non pas à l 'extension de codes chaotiques. Par conséquent. les relations codées sont dans un certain sens le contraire des relations paramétriques. L'entropie constitue une fonction typique des processus paramétriques mais non des processus codés et, en effet, le domaine où elle règne convient le moins du monde pour y découvrir des codes quels qu'ils soient.

Le rôle organisateur des codes dans la commande des grandeurs paramétriques au niveau d'intensité des flux paramétriques auquel les molécules organiques résistent à leur « attaque » mène, dans les systèmes biologiques, à l'élimination graduelle de signes de statisticité. Dans les objets vivants, le mouvement devient de moins en moins chaotique, un nombre toujours plus grand de détails de structure biologique acquiert une ressemblance avec les pièces des machines. On ne saurait affirmer que l'évolution suit la voie d'une régularité croissante du mouvement des molécules, on pourrait plutôt supposer qu'une certaine part de chaotique ou de « brownisation » (terminologie de N. Kobozev) à n'importe quel niveau de développement reste un attribut obligatoire d'un système vivant. Mais les formes supérieures d'une commande codée évinçant la statisticité limitent les possibilité du chaotique, c'est-à-dire qu'elles commandent les flux d'entropie en établissant une sorte d'équilibre entre le chaos élémentaire dans le mouvement de certaines molécules de cytoplasme et les formes organisées des systèmes de commande *.

---

* Nous nous rendons compte ici de nouveau de la grande importance des structures dynamiques. Une désorganisation amorcée s'arrête automatiquement à un certain degré par suite du renouvellement de tous les détails de la structure. Grâce à l'influence décisive des relations codées. les formes des organismes sont moins arbitraires. moins fortuites que les formes existant dans la nature inerte. R. Thom [3] fait remarquer que dans la nature inerte la morphogénèse est beaucoup moins étudiée et tout aussi mal comprise que dans le monde des êtres vivants.

Ainsi, dans un système ouvert, renfermant des molécules de genres déterminés et assujetti à diverses actions physiques de la part du milieu extérieur, il se produit des changements qui entraînent la prédominance des corrélations codées dans les structures dynamiques formées.

Les interactions codées de la structure apparue avec le milieu commencent à prédominer sur les paramétriques. Le resultat en est que le système se divise en deux parties: dans l'une ce sont les processus paramétriques qui continuent à jouer le rôle principal et celui du code est infime ou même nul; dans l'autre, au contraire, les codes s'avancent au premier plan et commandent des flux de grandeurs paramétriques entre le système et le milieu, ainsi qu'à l'intérieur du système. Un de ces processus de division, déclenché à partir d'un assortiment de molécules unique pour les conditions données, provoqua la genèse et la stabilisation de structures dynamiques déterminées qui devinrent la base d'une organisation biologique. L'organisme tend vers un certain « isolement paramétrique »; ses liens avec le milieu sont pour l'essentiel codés et tous les mécanismes biologiques fonctionnent suivant le principe de prédominance du code *.

Fait intéressant, l'étude du cerveau, organe où les corrélations codées sont le plus fortement exprimées, a engagé H. Walter [15] à formuler des idées analogues aux nôtres, mais se limitant seulement au domaine de la biologie. Cet auteur a introduit la notion de « pattern » en tant que certaine succession d'influences et a souligné que c'est précisément la succession (dans le temps ou dans l'espace) qui est importante pour l'activité cérébrale.

Apparemment, la possibilité d'étendre la notion de « code », si habituelle dans la langue des biologistes, à un large cercle de phénomènes physiques semble un peu étrange aux biologistes. Tout au moins R. Thom [3] fait remarquer qu'en biologie on utilise avec une grande liberté des termes tels que « code », « message », « programme » et qu'en physique ou chimie pure l'emploi de ces termes serait considéré comme une manifestation extrême d'anthropomorphisme. Toutefois, Thom reconnaît plus loin que l'usage de termes anthropomorphiques en physique est parfaitement justifié et il souligne que dans les phénomènes de la Nature les états dynamiques (au cours de l'évolution) ne se distinguent pas essentiellement de ceux qui régissent l'évolution de l'homme.

---

* Il faut comprendre clairement que l'existence d'une région où prédominent les processus paramétriques est nécessaire pour le domaine « codé », étant donné que les structures dynamiques exigent une certaine différence de potentiels généralisés, c'est-à-dire de certains flux paramétriques.

§ 5. Codage du code

Les structures dynamiques apparues dans des flux de réactions se mirent à refléter divers traits codés des processus les engendrant dès que les molécules mêmes se furent suffisamment modifiées, alors que les équivalents énergétiques de la partie codée se réduisaient. Quand on porte son attention sur les particularités des relations codées dans les organismes, on distingue plusieurs types de codes principaux. Malgré le caractère conventionnel de toute tentative de classification dans ce domaine non étudié, il faut tout de même reconnaître qu'il est nécessaire de dégager le genre de codes qui a pris précisément un développement intense dans les systèmes biologiques.

Le genre de fonction exprimant la dépendance par rapport au temps et aux coordonnées d'une action paramétrique extérieure sur le système est déterminé par un code simple. Ceci signifie que l'atome absorbe de l'énergie si sa fréquence d'émission satisfait aux conditions quantiques; l'énergie se redistribue entre les liaisons du substrat et du catalyseur si les exigences de la conformité géométrique sont satisfaites, etc. Bien entendu, le code peut être aussi déterminé par un opérateur agissant à la fois sur les coordonnées et sur le temps, c'est-à dire c'est un genre de fonction d'action du milieu sur le système dans le continuum espace-temps; de plus l'éventualité de variations paramétriques dans le système organisme-milieu est déterminée seulement par certains codes.

Dans les systèmes biologiques, les codes complexes sont particulièrement fréquents. Ce terme désigne plusieurs processus codés conjugués. Ainsi, la synthèse d'un enzyme sur les acides polynucléiques est un processus codé typique. La structure de la protéine enzymatique obtenue est déterminée par une certaine succession des nucléotides dans la matrice. L'action de l'enzyme formé sur le substrat est également d'un caractère codé; elle est déterminée par la correspondance entre la structure du centre actif de l'enzyme et la structure de la molécule du substrat. Les deux processus codés, synthèse et catalyse, sont étroitement liés entre eux.

Pour le développement des systèmes et leur passage à de nouveaux échelons d'organisation, la forme de lien entre les codes, que nous appelons codage des codes, est d'une importance exceptionnelle.

Supposons qu'un certain système possède plusieurs mécanismes codés se mettant en marche sous influence de facteurs déterminés.

L'ordre d'admission des mécanismes codés peut varier; cet ordre est assigné au moyen d'un nouveau code jouant le rôle de mécanisme de déclenchement. Ce code sera le code des codes.

La particularité essentielle du code des codes consiste en ce que la nature du processus branchant les codes peut n'avoir rien de commun avec la nature des codes mêmes. Dans les diverses formes de l'activité nerveuse supérieure, le codage des codes acquiert le

caractère d'une symbolisation et devient la base de la commande d'une multitude de processus paramétriques.

Ainsi, la projection successive des lettres sur la rétine (autrement dit la lecture) est capable de brancher un nombre énorme de processus codés concernant non seulement l'organisme, mais aussi le milieu ambiant. Les codes des codes, c'est-à-dire les codes supérieurs, sont le principal moyen de commande des processus paramétriques.

Ce sont justement les codes des codes qui forment les mécanismes de rétroactions fournissant aux organismes les plus fiables garanties de stabilité dans la lutte contre les facteurs du milieu extérieur; aussi sont-ils les plus précieux. L'organisme qui possède de tels systèmes s'oriente dans le chaos codé et paramétrique du monde extérieur sans perturber sensiblement son régime paramétrique, c'est-à-dire en restant dans une grande mesure isolé au point de vue paramétrique. La valeur du symbolisme codé est, sous ce rapport, exceptionnelle : le conducteur d'auto remarquant un signal avertisseur est exempté de la nécessité de vérifier la perfection du fonctionnement de ses systèmes musculaires de rétroactions dans un accident de la route.

Le codage des codes est en rapport direct avec les processus d'apprentissage. Supposons que des facteurs codés F_1, F_2 . . . agissent sur un organisme et que chacun d'eux suscite un processus codé k_1, k_2 . . . Si entre ces processus s'établit une liaison qui par elle-même ne dissipe pas d'énergie (ou presque), par la suite un seul facteur, disons F_2, suscitera tout le groupe des processus k_1, k_2, etc.

Ce genre d'actions décrit sous la forme générale les processus d'apprentissage et d'élaboration du symbolisme codé qui rend entièrement « non thermodynamique » la nature du code des codes aux échelons supérieurs de l'évolution. Mais c'est cette circonstance qui permet à de tels systèmes codés de régir sans obstacles des organisations complexes et de maintenir un certain niveau de répartition disproportionnée de l'entropie, caractéristique du système organisme-milieu.

§ 6. La programmation dans les systèmes simples et complexes

Agir suivant un programme est le mode de comportement typique des animaux. On a décrit de nombreuses expériences spectaculaires démontrant que l'activité d'insectes paraissant avoir un sens représente en réalité le résultat du branchement successif de « programmes » déterminés (signe de codage du code), incitant l'organisme à accomplir une série d'opérations, tout à fait indépendamment d'un changement aléatoire des conditions. Ainsi, la guêpe apporte le grillon qu'elle a paralysé dans son trou où se trouve ses œufs, s'y enfonce et, après avoir examiné sa progéniture à venir, y fait pénétrer le grillon. Si on le déplace pendant que la guêpe se trouve sous terre, l'insecte au lieu d'introduire le grillon immédiatement dans

le trou répète l'opération : il l'apporte à l'orifice du trou et procède de nouveau à un examen (D. Wooldridge [16]).

Un programme est branché après l'autre en comptant sur une situation optimale moyenne, mais sans aucun autre sens et sans possibilité de varier les programmes conformément aux aléas du monde environnant. Dans ces conditions, le hasard peut entraîner la mort en masse d'une population et alors seule une prolifération accélérée ou des phénomènes du type anabiose sont capables d'entretenir la vie.

L'activité de l'homme, pour autant qu'il s'agisse de sa pensée, se distingue par le « libre-arbitre » et par la possibilité de confronter en pensée les résultats du développement de différents programmes, autrement dit par une mémoire développée et, en fin de compte, par la faculté de construire des relations codées optimales avec le milieu dans un nombre immense de situations différentes.

Mais le côté somatique du développement est subordonné à un programme inscrit dans les gènes, c'est-à-dire dans l'ADN, et dans ce domaine nous ne pouvons rien changer ; rappelons combien il est difficile de traiter les maladies dites chromosomiques. Il faut considérer comme un succès dans ce sens le fait qu'on ait compris ce que représente le programme inscrit dans l'ADN.

Ainsi, le développement suivant la voie du perfectionnement des codes est le développement d'un ensemble de programmes, et l'organisation temporelle des cellules et de l'organisme est caractérisée par un certain ordre de branchement des programmes. Un des problèmes les plus ardus en ce qui concerne la cellule, celui de la différenciation des caractères dans la morphogénèse, s'y rapporte également.

Mais la programmation n'est pas un attribut spécifique du vivant. En substance, des phénomènes tels que le fonctionnement d'un catalyseur hétérogène peuvent parfaitement être divisés en stades, qui sont des programmes.

Le premier est l'adsorption des substances initiales dans laquelle le codage consiste à adsorber des molécules déterminées aux endroits requis. Le deuxième, c'est la réaction proprement dite (il est supposé que les réactifs interagissent à l'état adsorbé), ici le code est déterminé par la possibilité de former un complexe transitoire ; le troisième, c'est la désorption des produits de la réaction. Les différents stades peuvent ne pas avoir ou n'avoir presque pas de caractère codé (par exemple, toutes les molécules, à l'exception des molécules initiales, peuvent se désorber), mais la succession des stades, dans chacun desquels se déroule un processus déterminé, est distinctement visible. L'accomplissement d'un programme dans les systèmes simples comme dans les systèmes compliqués peut servir de signal au branchement du suivant : il est aisé d'en trouver des exemples dans les ouvrages sur les réactions périodiques. Par conséquent, cette particularité des objets biologiques se rencontre également sous une forme plus ou moins nette dans la nature inerte.

§ 7. Communauté des propriétés utilisées pour le codage aux différents échelons de l'organisation

Si la supposition que dans un certain rapport des propriétés des particules et de la puissance des flux paramétriques le rôle prédominant des codes se manifeste nettement, paraît vraisemblable, comme s'appuyant sur un état de choses réel, précisément sur l'importance des systèmes codifiants dans l'organisme, en revanche, les causes incitant les systèmes à se développer dans le sens des codes supérieurs sont moins claires.

Considérant tout l'ensemble des systèmes, depuis les systèmes physiques simples jusqu'aux biologiques, non seulement nous touchons au problème de l'origine de la vie, mais nous faisons intrusion dans le domaine de la morphogénèse, c'est-à-dire que nous nous trouvons placés devant la nécessité de résoudre des problèmes d'une difficulté inouïe. C'est pourquoi nous pouvons seulement esquisser approximativement certaines idées rattachées au cercle des problèmes soulevés.

Portons avant tout notre attention sur les propriétés au moyen desquelles s'accomplit le codage dans les systèmes chimiques et biologiques. Si l'on compare les phénomènes ayant lieu dans les cellules à ceux de systèmes plus compliqués, il s'avère que dans les structures supramoléculaires sont utilisés les mêmes phénomènes que dans les systèmes moléculaires moins complexes. De plus, à mesure qu'on s'élève sur l'échelle menant de la molécule à l'homme, on découvre les mêmes mécanismes, même à l'échelon des systèmes utilisés en technique.

Le *Tableau 1* montre certaines propriétés ou phénomènes inhérents à différents systèmes biologiques, chimiques et techniques et les procédés de leur réalisation aux différents échelons. L'analogie dans les systèmes de liaison et de régulation aux différents niveaux est particulièrement nette — fait qui a servi sans aucun doute de point de départ aux conceptions cybernétiques. Il en découle que les propriétés mentionnées sont moins spécifiques par rapport à la matière des systèmes, c'est-à-dire qu'elles dépendent faiblement de cette dernière.

Il est intéressant de confronter l'apparition des particularités caractéristiques des structures et processus aux différents échelons de l'organisation biologique. On découvre alors nettement qu'une propriété déterminée d'une certaine valeur du point de vue de la stabilité, de la régulation ou de la réalisation de quelque processus important réapparaît dans une série de stades successifs de complication des structures.

Il est clair que ce sont de telles propriétés qui assurent au code le plus de stabilité si elles sont devenues le moyen de son développement. En effet, on trouve des exemples où une propriété aussi générale que la déformation élargit les possibilités du codage chimique. Supposons que la propriété qui nous intéresse soit l'activité cataly-

Tableau 1

Propriétés des systèmes utilisées pour former des mécanismes codés supérieurs de commande et de régulation

Propriété ou phénomène	Réalisation
Déformations mécaniques et autres genres de mouvements	
Echelon chimique	Incurvations des chaînes polymères, spiralisation, formation de structures tertiaires et quaternaires
Echelon biologique	Mouvement des ribosomes, mouvements et déformations des groupes actifs des enzymes. Déformations des membranes, changement de forme des mitochondries et des fibres musculaires, mouvements des parties du squelette, etc.
Echelon technique	Mouvement des pièces de machines et des mécanismes complexes
Accumulation d'énergie	
Echelon chimique	Formation de molécules endothermiques et en particulier d'ATP
Echelon biologique	Accumulation de réserves de glycogène et de graisse à l'aide d'ATP
Echelon technique	Création d'accumulateurs, accumulation de combustible et de matériel fissile
Mouvements des électrons; transfert d'ions (transfert de charges)	
Echelon chimique	Transfert d'électrons entre atomes et molécules ou ions dans les réactions d'oxydo-réduction
Echelon biologique	Transfert d'électrons dans la chaîne des cytochromes. Transfert d'ions à travers les membranes. Transfert d'ions dans la fibre nerveuse et propagation de l'influx nerveux
Echelon technique	Création de lignes de transmission électrique, téléphone, télégraphe, etc.
Transferts (d'atomes, de molécules, de groupements atomiques et de grandes masses)	
Echelon chimique	Simples réactions d'échange; réactions plus complexes d'hydroxylation, de nitration, de phosphorylation, etc.
Echelon biologique	Transferts de groupements dans les réactions enzymatiques (transfert de méthyle, d'acyle, de fragments glucidiques, etc.)
	Transferts d'acides aminés dans la synthèse des protéines, transfert d'ARN dans la cellule, transferts d'ADN des virus, mouvements du protoplasma et transferts dans l'appareil de Golgi. Transfert de l'oxygène par l'hémoglobine. Transferts des hormones dans les organismes. Transferts de gouttelettes de graisse dans l'organisme. Mouvement de l'eau dans les plantes

Propriété ou phénomène	Réalisation
Echelon technique	Développement de tous les moyens de transport
Codage par passage de l'état excité à l'état fondamental	
Echelon chimique (atome, molécule)	Emission d'une onde électromagnétique dont la fréquence est déterminée par la relation de Planck : $\varepsilon = h\nu$
Echelon biologique	Emanation de salves d'influx par la cellule nerveuse excitée, la fréquence est d'autant plus grande que l'énergie d'excitation est plus élevée
Echelon technique	Signalisation au moyen de successions codées d'impulsions lumineuses ou électriques
Régulation	
Echelon chimique	Régulation dans les systèmes en équilibre conformément au principe de Le Chatelier
	Régulation dans les systèmes dynamiques de rétroactions dans les « cellules de Traube »
Echelon biologique	Régulation de tous les processus d'après le type feed-back au moyen d'un réseau nerveux et de mécanismes hormonaux ; utilisation de programmes
Echelon technique	Commande et régulation au moyen de mécanismes de rétroactions et de programmes

tique d'une macromolécule et, de plus, qu'il soit nécessaire pour la catalyse que les maillons B et C de la chaîne macromoléculaire soient très rapprochés l'un de l'autre. Alors la molécule ... — A — — B — C — D — E — ... sera active, tandis que la molécule ... — B— — A — E — C — D — ... et de nombreuses autres ne le seront pas. Cette dépendance parfaitement rigoureuse entre l'ordre de distribution des maillons et l'activité réduit fortement le nombre des cas où l'activité se manifeste, c'est-à-dire diminue la probabilité d'apparition de molécules actives au cours de réactions chimiques occasionnelles.

Toutefois, si une molécule en chaîne est capable de se déformer de façon que les maillons B et C se rapprochent en formant un centre actif, le nombre des cas favorables à la catalyse croît, car les molécules qui ne satisfaisaient pas auparavant aux exigences rigides sur la disposition des maillons peuvent manifester désormais leur activité ; de plus, le « spectre catalytique » de la structure s'élargit.

Bien que la dépendance de l'activité par rapport à la structure de la chaîne principale se conserve ici, elle devient plus « lâche ». Pratiquement, au cours de l'évolution, les combinaisons optimales

ont été sélectionnées, mais les gifférences spécifiques entre les protéines se sont maintenues dans certains cas. Ainsi, dans les insulines de différentes provenances la combinaison ala-ser-val (insuline du Taureau) est quelquefois remplacée par la combinaison ala-gly-val (Mouton) ou thr-ser-ileu (Cachalot). Il existe également des différences dans les corticotropines du Taureau, du Cochon et du Mouton et dans les protéines du cytochrome *c*, etc. [17].

Le principal avantage que la Nature tire de la possibilité de déformer une molécule en chaîne est, apparemment, une diversification des fonctions catalytiques; ces dernières sont déterminées non seulement par les structures primaire et secondaire, mais sans aucun doute aussi par les structures tertiaire et quaternaire de la protéine apoenzyme. Au cours de l'évolution se sont justement développées les propriétés nouvelles qui rendent de plus en plus lâches les dépendances de fonctions biochimiques et biologiques importantes par rapport aux propriétés antérieures. Dans l'exemple cité, la Nature avait une alternative: il était possible de créer tout un assortiment de combinaisons spécifiques analogues à la combinaison —B—C, de façon que dans telle ou telle mesure elles catalysent toutes la réaction assignée et il aurait été possible de « choisir » pour chaque réaction un catalyseur tout à fait original. Cependant, la diversité des voies menant au but fut atteinte autrement: il se trouva plus avantageux de faire varier la propriété que n'a pas un atome pris en particulier, mais que possède une chaîne d'atomes: l'aptitude à se replier et à se déformer; cette aptitude est faiblement liée à la nature des maillons, c'est pourquoi on peut admettre aussi certains écarts par rapport aux conditions rigides antérieures dans la composition chimique, ce qui augmente la probabilité d'apparition d'une fonction donnée dans la structure dynamique.

Certes, les choses ne se sont pas arrêtées là dans les systèmes protéiques réels. Les chaînes polypeptidiques n'ont pas seulement servi de matière à la formation de centres réactifs dans les réactions catalytiques, elles se sont montrées également valables pour la création de structures supramoléculaires. Elles sont devenues avec les lipides la base des membranes dont les déformations ont ouvert des voies nouvelles à la réalisation de systèmes codés spatiaux et temporels.

La même propriété — déformation — mais à un niveau déjà plus élevé s'est montrée utile à la genèse de structures admettant un travail coordonné de matrices types ARN et ADN et de systèmes enzymatiques accomplissant des opérations assignées dans la synthèse protéique. Le mouvement des ribosomes pendant la synthèse témoigne des possibilités mécaniques exceptionnelles cachées dans les chaînes de composés macromoléculaires. Si nous continuions l'analyse du rôle des mouvements et des déformations à de nouveaux échelons d'organisation, nous verrions avec quelle conséquence ce facteur est utilisé par la Nature. Non seulement les fibres musculaires, mais aussi les divers mécanismes créés par le cerveau de l'inventeur

sont en effet des moyens de commande des relations organisme-milieu, bien qu'ils soient construits non plus avec des protéines mais avec de tout autres matériaux. Cependant, ces mécanismes ont été créés par l'homme et il faut les considérer comme une étape de l'évolution, d'ailleurs ces mécanismes sont apparus pour cette raison que le système initial était un système protéique. En fin de compte, bien qu'elle existe, la dépendance des fonctions supérieures de l'organisme par rapport à la composition des organes et à l'intensité des processus primaires est assez lâche. On sait que, dans l'organisme même, on peut remplacer par des appareils artificiels des pièces aussi importantes que le cœur, les reins, les poumons, les vaisseaux, les os, etc., et que les rapports de l'homme avec le milieu et les autres personnes sont médiatisés par une multitude de mécanismes.

C'est une illustration probante de l'avantage des fonctions dépendant faiblement de la substance (et, par conséquent, des lois auxquelles cette substance obéit). L'organisme pourvu de telles fonctions et régissant les mécanismes créés par lui vient efficacement à bout des actions désorganisantes des milieux intérieur et extérieur, s'oriente correctement dans la situation environnante et écarte, par exemple, le danger d'actions chimiques ou thermiques excessives avant que celles-ci exercent un effet direct appréciable sur les cellules du corps. Le raisonnement indiqué conduit à la justification naturelle du symbolisme du code.

Plus le code est parfait, plus son équivalent énergétique est réduit et plus son information a de valeur. L'aptitude à régir un maximum de relations codées entre l'organisme et le milieu avec une structure donnée du système dynamique (du cerveau, par exemple) accorde un avantage évident au système en question dans la marche de l'évolution.

C'est pour cette raison que les systèmes biologiques ayant atteint les conditions dans lesquelles ils peuvent gouverner les paramètres au moyen de codes supérieurs se sont arrêtés dans leur évolution chimique comme l'a fait remarquer Singh.

De tous les codes, les codes lumineux et spatiaux ont toujours joué des rôles importants. Ceci s'explique par le fait que les codes lumineux portent une très faible charge paramétrique. Les équivalents énergétiques et entropiques de codes tels que la disposition spatiale des parties de l'organisme sont tout aussi insignifiants.

Fait remarquable, la langue des mouvements et des gestes est devenu le code essentiel de communication des abeilles (leurs danses), des crabes (leurs gestes), de certaines espèces de poissons, etc. C'est déjà un début de développement d'un système de codes supérieurs. Le développement de l'intelligence, c'est-à-dire l'« accès aux codes supérieurs », a rendu inutiles les adaptations chimiques dans la lutte pour la vie. Ces moyens chimiques : élaboration d'hormones spéciales dans les plantes inhibant le métabolisme des organismes prédateurs ; formation de substances détruisant les microbes dans les moisissures

(pénicilline) ; synthèse de substances bactéricides protégeant le miel des abeilles, etc., sont d'une importance capitale quand les codes supérieurs jouent un rôle insignifiant ou manquent totalement.

Mais dans l'évolution de l'organisme humain l'élaboration de substances protectrices cède place peu à peu aux effets de l'activité consciente — éradication des foyers d'infection, extermination totale des microbes ou emploi de substances immunisantes. Le développement suit la voie de l'utilisation de codes supérieurs dont les possibilités sont illimitées. Ainsi, la stabilisation peut être atteinte non seulement par le relâchement de la liaison avec les systèmes inférieurs mais aussi par le développement des supérieurs, de façon à garantir entièrement la sécurité de l'existence des systèmes de liaison. C'est pourquoi il n'est pas nécessaire de créer une protection spéciale pour le réseau nerveux, il suffit que le système nerveux assure la stabilité de tout l'organisme et, entre autres, de ses propres éléments *.

§ 8. Influence des liaisons codées sur les propriétés générales des systèmes

Des liaisons codées même très faibles et difficilement investigables peuvent modifier si profondément les propriétés d'un système qu'il cesse de se soumettre aux lois qui, semblerait-il, devraient le gouverner. Sous ce rapport, la confrontation de systèmes physiques simples, composés d'un grand nombre d'exemplaires, avec les collectivités biologiques est tout à fait édifiante. Le comportement d'une molécule peut être décrit par les lois de la mécanique, pour décrire les propriétés de l'ensemble d'un grand nombre de molécules, il faut recourir aux lois statistiques. Or, si l'on se tourne vers une collectivité biologique, si l'on considère une communauté de termites ou d'abeilles par exemple, on voit qu'un des membres de l'ensemble, abeille ou termite, se conduit de façon tout à fait « déraisonnable », son comportement peut être même décrit par les lois du mouvement brownien (comme l'a fait N. Kobozev étudiant le mouvement de la coccinelle). Au contraire, le comportement de toute la collectivité biologique dans son ensemble frappe par son orientation vers un but. Les termites édifient des constructions de la plus grande complexité en organisant les éléments du milieu environnant et en agissant comme un mécanisme bien réglé. Pour décrire les propriétés d'une telle collectivité, les simples lois statistiques ne sont plus valables. Les causes de cette singularité sont conditionnées par l'existence de liaisons entre les membres de la population. La nature de ces liaisons est mal connue ; il est possible que des oscillations électromagnétiques ou des substances spécifiques jouent ici un rôle décisif, mais il ne fait pas de doute que l'énergie (la charge paramétrique)

* En effet, les cellules nerveuses appartiennent aux moins stables.

de ces liaisons est négligeable et que seul leur caractère codé détermine leur importance.

Il en découle que les liaisons codées sont capables de tirer le système de la sphère de subordination aux lois statistiques et de transformer la population en organisateur meilleur qu'un exemplaire pris à part, bien qu'à l'intérieur de cet exemplaire agissent, semblerait-il, des liaisons très fiables. Mais les mécanismes codés de la population sont plus perfectionnés, mieux diversifiés, la population se sert de codes des codes, c'est pourquoi elle est mieux adaptée au milieu.

§ 9. Les codes et la théorie de l'information

Il est nécessaire de dire un mot du rapport entre la conception des processus codés et paramétriques exposée ici et la théorie de l'information.

Pour la définition élémentaire de la notion d'information on considère une série d'événements équiprobables. Supposons qu'une variable quelconque, dont la valeur nous intéresse, puisse prendre des valeurs dans l'intervalle de 0 à 1. Quelle est la probabilité pour qu'elle prenne exactement une certaine valeur donnée? Il est aisé de se rendre compte que cette probabilité sera nulle, étant donné que le nombre des valeurs possibles est infiniment grand. Si nous exigeons que la variable prenne une valeur située dans un certain intervalle d'erreur (a, b), la probabilité sera déjà une valeur finie, et plus cet intervalle sera petit, moins la probabilité sera grande.

Naturellement, le terme d'information est en harmonie avec l'affirmation que pour évaluer une grandeur dont l'apparition est peu probable, il faut plus de renseignements, plus d'informations au sens large. C'est pourquoi la quantité d'information, selon Wiener, est déterminée comme le logarithme du rapport

$$-\log_2 \frac{\text{mesure de l'intervalle } (a, b)}{\text{mesure de l'intervalle } (0, 1)}.$$

Selon Shannon, l'information est la mesure de l'incertitude qui est supprimée par l'obtention d'un message donné.

Il ne faut pas oublier que les problèmes physiques rattachés à l'information (par exemple, le problème de l'énergie de transmission d'un bit d'information) ont un sens seulement dans l'application à un système physique déterminé.

L. Kuffenbel [15] parle de l'information comme d'une action physique provoquant en réponse une action *physiologique*. Une branche de la cybernétique — la sémantique — étudie l'effet d'une information donnée sur la pensée. Le cerveau se trouve ainsi en dehors des phénomènes physiques et la notion d'information a un sens par rapport à un certain objet supérieurement organisé appréciant sa signification. Dans notre conception, seuls les codes supérieurs

entretenant les relations de l'intelligence avec le milieu ou avec d'autres porteurs de qualités intellectuelles représentent une information cybernétique par rapport au cerveau qui perçoit. Pour un système primitif, des actions extérieures diverses joueront un rôle analogue, du point de vue formel, à celui que jouent les « bruits » dans la théorie de l'information, étant donné que le système ne captera que quelques codes simples. Mais pour un système primitif beaucoup de ces bruits, s'ils sont assez intenses, représentent une menace de destruction, alors que les systèmes compliqués possédant une multitude de liaisons codées et capables de codifier des codes se trouvent dans une meilleure situation et sont beaucoup plus stables.

CHAPITRE III

PARTICULARITÉS DES STRUCTURES DYNAMIQUES

§ 1. Particularités thermodynamiques des structures dynamiques

Sous sa forme la plus générale une structure dynamique peut être définie comme une structure dont l'existence est inséparable d'un devenir. Pour donner plus de précision à cette définition, il faut des indications complémentaires concernant l'existence possible d'évolutions créant la structure donnée. Or, comme la structure doit être finie, il doit exister aussi des évolutions entraînant sa dégradation. Certaines structures peuvent exister dans ce sens que la dégradation ou la modification de l'une entraîne la formation d'une autre.

Des structures de ce type sont généralement obtenues dans un flux. Le caractère distinctif de ces structures de type biologique est la différence entre l'état d'agrégation de la structure et celui du milieu. La thermodynamique des phénomènes non équilibrés permet de prévoir pour les états stationnaires qu'un minimum de production d'entropie est la condition de stabilité d'un système hétérogène dans un flux; alors l'entropie du système même diminue [18]. Par conséquent, il n'y a pas d'interdit en ce qui concerne le développement ou la complication possibles d'un système dynamique, entre autres, la formation possible de mécanismes de feed-back.

Du point de vue de la tendance aux états stables, on peut trouver certaines analogies entre des systèmes isolés de la thermodynamique classique et les systèmes dynamiques structurés de la biologie pourvus de mécanismes de rétroaction. Un système biologique dynamique s'efforce de maintenir les fonctions de distribution qui le caractérisent et lui sont nécessaires, si bien qu'entre lui et le milieu une limite apparaît. Tous les contacts avec le milieu sont réalisés par le moyen de liaisons fonctionnant avec une dépense minimale d'énergie et répondant à une dissipation minimale d'énergie.

D'un autre côté, les systèmes de liaisons exempts d'entropie permettent le déroulement de transformations ressemblant fort aux transformations réversibles de la thermodynamique, étant donné qu'un changement d'état dans des systèmes du type cerveau ne s'accompagne pas d'une variation notable d'entropie. On a l'impression que le développement des structures dynamiques fait apparaître des systèmes stables non équilibrés, semblables sur bien des points aux systèmes idéaux de la thermodynamique. Toutefois, il ne faudrait pas surestimer cette ressemblance qui n'est que fort lointaine.

Les organismes ont une tendance que l'on peut parfaitement opposer à celle de l'entropie à croître en milieu isolé.

Les organismes « s'adaptent » au milieu. L'adaptation, c'est la faculté d'élaborer des types de contact déterminés avec le milieu, tous les autres contacts étant éliminés. L'activité de nombreux appareils régulateurs supérieurs d'organismes plus complexes vise à les élimiter. D'où l'on peut conclure que l'évolution rapproche les systèmes de cet « isolement » singulier dans lequel les rapports avec le milieu se limitent à des genres assignés de liaisons: par des flux d'énergie réglés (substances nutritives) et par des liaisons ne modifiant ni l'énergie ni l'entropie de l'organisme.

Ashby a remarqué que malgré l'influence de facteurs perturbateurs l'organisme se conduit de façon qu'il ne se produise pas d'écart de l'optimum. C'est l'expression de l'isolement paramétrique ou de l'autonomie de l'organisme [15].

Cependant, la formation de contacts codés et la limitation des flux paramétriques chaotiques entraînent non seulement une augmentation de la stabilité de l'organisme mais encore une croissance progressive de l'influence de l'organisme sur le milieu. C'est une antithèse importante au principe d'isolement paramétrique.

Il n'existe pas de limite franche entre l'organisme et le milieu: plus grande est l'influence de l'organisme sur le milieu, moins nette devient la zone dans laquelle finit l'« organisme » et commence le « milieu », le domaine des relations codées s'étend apparemment de façon diffuse à mesure que croissent les possibilités intellectuelles de l'homme, depuis les divisions des gouttelettes de protoplasma jusqu'aux entreprises organisatrices de l'humanité.

B. Goodwin [14] a proposé une approche intéressante des problèmes d'application de méthodes thermodynamiques en biologie. Ayant remarqué que la notion « organisation » n'a pas de définition précise et indiqué que l'énergie physique, l'entropie physique, etc., ne donnent presque rien pour la compréhension de l'organisation biologique, cet auteur affirme que, dans ce cas aussi, on peut appliquer utilement l'appareil mathématique formel de la physique statistique si l'on introduit de nouvelles grandeurs, analogues aux grandeurs thermodynamiques. Goodwin estime qu'en biologie moléculaire on doit déduire des propriétés des « particules élémentaires » intracellulaires les propriétés caractéristiques de la cellule vivante. Pour Goodwin, ces particules élémentaires sont le cistron, le réplicon, etc. Selon lui, en génétique des populations, en considérant les gènes comme des particules élémentaires, R. Fisher a obtenu un grand succès, étant donné que la sélection naturelle a pu être regardée comme un phénomène basé sur la variation de fréquences des gènes dans une population d'organismes. Pour ces raisons, les gènes doivent être traités comme des unités macroscopiques pour lesquelles il est possible de déduire des lois quantitatives appropriées.

Etant donné que, dans la cellule, on ne connaît pas les grandeurs qui pourraient être aussi précisément définies et mesurées que la pression, le volume, etc., dans la thermodynamique des systèmes simples, Goodwin se fixe pour tâche de tirer des caractéristiques dynamiques des mécanismes cellulaires régulateurs des fonctions macroscopiques telles que, du point de vue formel. elles soient analogues aux fonctions thermodynamiques usuelles. Goodwin souligne qu'il admet d'avance possible de développer la biologie dans la voie de la création d'une théorie basée sur les propriétés de la microstructure des systèmes biologiques.

L'analyse du fonctionnement du circuit fermé de processus dans lequel se réalise la régulation montre que les systèmes métaboliques travaillent en régime oscillatoire. Goodwin fait remarquer l'importance des temps de relaxation pour le problème du dégagement d'un processus oscillatoire donné de la masse d'oscillations variées; il prend des fréquences assez élevées afin d'utiliser la représentation du caractère stationnaire du système métabolique.

Selon Hastings, Sweeney et Pittendrigh, il se produit dans la cellule des oscillations entretenues de concentrations de macromolécules. Des oscillations périodiques de concentrations sont bien connues en cinétique chimique et ne représentent en elles-mêmes rien d'exceptionnel.

La possibilité de phénomènes périodiques dans les réactions chimiques a été maintes fois débattue du point de vue thermodynamique. Prigogine et Balescu [19] ont montré que lorsque le système chimique est fortement déplacé de l'équilibre, il peut osciller indéfiniment autour de son état stationnaire. Mais dans les cellules de telles oscillations sont dues à des rétroactions négatives. Hastings et al. considèrent ces oscillations comme la base dynamique de la structure temporelle de la cellule. Goodwin estime que dans les mécanismes régulateurs, les oscillations sont très fréquentes, alors que les véritables états stationnaires sont une rare exception. Dans la cellule vivante presque toutes les populations de molécules doivent, selon Goodwin. éprouver des oscillations entretenues d'une espèce ou d'une autre. Se référant aux recherches de Gontcharov, Rubin et Sitgreaves, il conclut qu'il est peu probable qu'apparaissent des états stationnaires dans un système aussi complexe que la cellule et en déduit avec raison, selon nous, que tous les genres de molécules dans la cellule sont en état dynamique, se désagrègent et se resynthétisent, ce qui maintient les oscillations entretenues de leurs concentrations.

Goodwin considère certains systèmes oscillatoires de la cellule comme conjugués (par liaison lâche) par l'intermédiaire d'un fond métabolique commun. Formellement, une entité analogue à l'énergie est introduite. Etant donné qu'en mécanique statistique le transfert d'énergie entre les systèmes est déterminé par un paramètre ayant le sens de la température, Goodwin introduit la température dite

« talandique » (ce nom souligne que toutes les grandeurs se rapportent à des oscillations).

L'approche de Goodwin est intéressante et mérite notre attention, bien que la question des causes pour lesquelles les systèmes décrits ont vu leur développement stimulé reste encore obscure.

§ 2. Particularités cinétiques des structures dynamiques

A première vue, il semble que la description d'une structure dynamique exige simplement l'égalisation, en chacun de ses points, des vitesses de formation et de désagrégation de la substance.

En effet, les paramètres cinétiques peuvent caractériser la formation et la désagrégation d'une molécule donnée en un certain point ou dans un domaine restreint de la structure. Dans le cas élémentaire. ce sera un processus exprimé par le schéma d'une réaction successive:

$$A \underset{k_1}{\rightarrow} B \underset{k_2}{\rightarrow} C,$$

où A, B, C sont des substances; k_1 et k_2 les constantes de vitesses des réactions. Si l'on désigne la concentration initiale de A par a_0 et que l'on introduise les concentrations relatives x, y, z

$$x = \frac{a}{a_0}, \qquad y = \frac{b}{a_0} \quad \text{et} \quad z = \frac{c}{a_0},$$

si l'on admet de plus que

$$a + b + c = a_0,$$

on obtient pour z une équation différentielle du deuxième ordre:

$$\frac{d^2(z-1)}{dt^2} + (k_1 + k_2)\frac{d(z-1)}{dt} + k_1 k_2 (z-1) = 0.$$

La résolution de cette équation est la fonction

$$z = \frac{1}{k_2 - k_1}\left[k_2\left(1 - e^{-k_1 t}\right) - k_1\left(1 - e^{-k_2 t}\right)\right];$$

en annulant la dérivée de la concentration de la substance intermédiaire par rapport au temps (état stationnaire), on peut trouver la grandeur b_{max}:

$$\frac{b_{max}}{a_0} = \frac{k_1}{k_2 - k_1}\left[e^{-\frac{k_1}{k_2 - k_1}\ln k_1/k_2} e^{-k_2/k_2 - k_1 \ln k_1/k_2}\right].$$

Même une légère complication du schéma des réactions successives, par exemple l'analyse de relations du type:

$$A \rightarrow B; \quad B + D \rightarrow C$$

rend extrêmement difficile l'élaboration mathématique, exige l'utilisation de fonctions spéciales et conduit souvent à des systèmes d'équations pratiquement insolubles.

Dans les structures biologiques, les phénomènes de synthèse ne s'épuisent pas par des réactions auxquelles participent des molécules. D'une façon générale, des fragments plus importants composés

d'un grand nombre de molécules et ayant un caractère colloïdal peuvent prendre part à l'édification d'une structure et doivent être, par conséquent, considérés comme les participants du processus du point de vue cinétique.

Il n'est guère indiqué d'utiliser pour la résolution de problèmes de ce genre la théorie de la coagulation, étant donné que, dans ce cas, le produit est privé d'une structure régulière. Par conséquent, l'évaluation des vitesses de formation d'un certain fragment assigné composé, par exemple, de particules animées de mouvement brownien doit être basée sur les probabilités pour que les autres particules entourant la particule donnée suivent les trajectoires situées dans des limites déterminées. La probabilité de mouvement des particules browniennes suivant des voies situées dans un certain domaine de valeurs des coordonnées spatiales peut être calculée au moyen de l'appareil mathématique dans lequel sont utilisées les intégrales dites de Wiener.

Des événements consistant en ce que deux particules se trouvent à une distance laissant possible l'apparition d'un fragment de structure dynamique ne sauraient être considérés comme indépendants, c'est pourquoi pratiquement des calculs fondés sur ce principe ne sont guère réalisables.

La cinétique de la genèse de structures biologiques se complique encore plus du fait que la diffusion des molécules et les processus de formations supramoléculaires viennent se superposer sur les réactions chimiques. De plus, il se produit dans les cellules des mouvements déjà « organisés » du protoplasma s'effectuant aux dépens de l'énergie d'ATP et, bien entendu, ayant aussi leur répercussion sur la cinétique dans son ensemble.

Avant que fût élucidé dans ses traits généraux le mécanisme de la synthèse des protéines, éléments fondamentaux de structure de la vie, on pouvait encore discuter sur la nécessité de calculs très compliqués des vitesses de formation des substances dans la cellule au moyen des notions statistiques et en tenant compte de toutes les complications possibles. Mais à l'heure actuelle, des données indiscutables sur la manière dont se forment les protéines et les acides nucléiques ne laissent aucun doute sur le peu de valeur des interprétations simplistes édifiées sur des analogies avec des collectivités chaotiques. Le développement de structures dynamiques réelles a suivi la voie de l'évincement graduel des signes de chaos et de la transformation de la structure même en une sorte de mécanisme d'une précision exceptionnelle. C'est pourquoi les procédés cinétiques usuels ne sont valables que pour des domaines réduits de la cellule et encore à condition qu'une multitude de facteurs soient stabilisés pendant les mesures.

Dans les phénomènes biologiques, les rétroactions agissant suivant des codes divers se subordonnent les caractéristiques paramétriques. En substance, pour la stabilité d'un système biologique donné l'équilibre entre les processus de formation et de désagrégation

joue dans l'ensemble un moindre rôle que l'équilibre entre les processus paramétriques et leur commande codée. Tant que cet « équilibre» se maintient, la vie est entretenue. L'afflux de substances nutritives et même les échanges peuvent être fortement restreints. Des semences desséchées conservent leur vitalité pendant des milliers d'années. Des systèmes biologiques plus compliqués peuvent se conserver congelés sans périr pendant des siècles.

Mais une perturbation de la régulation de la partie paramétrique, qu'elle soit provoquée par des facteurs externes ou internes, porte en elle une menace réelle de dérangement du fonctionnement bien accordé de mécanismes vitaux importants. C'est pourquoi, ce n'est pas la cinétique simple, mais plutôt la théorie de la régulation tenant compte du degré de subordination de tous les processus paramétriques du système à des signaux codés qui doit se trouver à la base de l'étude du comportement du système dans le temps.

Il est utile de rappeler à ce propos quel faible rôle joue, dans les systèmes biologiques, la régulation aux dépens de l'action des variations de concentrations, c'est-à-dire la régulation basée sur la loi d'action de masse. Dans les systèmes enzymatiques, la régulation des fonctions d'enzymes reliés les uns aux autres s'accomplit souvent de façon que le produit de l'activité de l'enzyme terminal influe sur le fonctionnement du maillon initial, branchant ou débranchant tout un système catalytique. Un mécanisme de régulation encore plus subtil consiste dans l'utilisation de l'influence sur la synthèse des enzymes participant à la réaction donnée (voir plus bas).

Par conséquent, ici encore les lois simples exprimées par les équations de la cinétique formelle n'ont qu'un rôle subalterne. En effet, la régulation réalisée par les procédés indiqués représente un phénomène rattaché aux particularités structurales des enzymes et à la structure du mécanisme créant les enzymes. C'est pourquoi dans l'équation de la constante de vitesse ce ne sont pas tellement les énergies d'activation, mais plutôt le terme préexponentiel, comprenant outre l'entropie d'activation d'autres facteurs stériques, qui doit jouer un rôle important.

Mais à l'aide des représentations de l'entropie d'activation, du coefficient de translation, etc., nous ne pourrons pourtant pas décrire l'activité d'un ribosome, par exemple, car les équations de la cinétique renferment toujours des grandeurs d'une nature statistique se rapportant aux collectivités. Le système biologique est un système qui se trouve déjà à un niveau de développement tel que les lois statistiques y reculent au deuxième plan et ne déterminent pas sa stabilité. Dans de tels systèmes, les processus codés se subordonnent déjà tellement les processus paramétriques qu'il est impossible d'appliquer des lois, vraies pour les systèmes dans lesquels les effets codés ne jouent presque aucun rôle (systèmes inertes) aux systèmes où ils sont prédominants.

A ce sujet, il est intéressant d'examiner la question des catalyseurs. Nul doute que l'évolution de l'inerte au vivant s'est accompagnée d'un accroissement extraordinaire de l'activité et de la sélectivité des catalyseurs, de l'augmentation de leur nombre et de leur importance dans le maintien d'un état stable des structures dynamiques vivantes.

D'un autre côté, c'est justement la catalyse, surtout avec des biocatalyseurs complexes, qui représente un phénomène dans lequel les effets codés déterminent l'issue de l'interaction catalyseur-substrat. Dans les cas élémentaires, la surface du catalyseur agit comme un code spatial; les actions paramétriques entre les points des catalyseurs et les points des molécules du substrat conduisent à une transformation à la condition d'une certaine configuration du centre actif. De plus, moins les variations paramétriques du catalyseur même sont importantes, plus le processus observé se rapproche d'une véritable catalyse.

Dans des cas plus complexes, la succession dans le temps des actions chimiques a également de l'importance; ceci s'observe dans les mécanismes du type cycle de Krebs, dans les cytochromes, etc.

C'est pourquoi le développement des systèmes catalytiques est, en substance, un des moyens de renforcer les effets codés et de réprimer le rôle des effets purement paramétriques.

La nature codée des processus cinétiques se manifeste en biologie par l'irréversibilité de l'ensemble des transformations biologiques, c'est-à-dire par l'irréversibilité de la vie. L'effet codé provoque des variations paramétriques, mais celles-ci ne peuvent pas elles-mêmes engendrer le code qui les a suscitées. C'est pourquoi nous ne trouvons des réactions réversibles que dans les parties spécialement isolées de structures vivantes et seulement dans des conditions déterminées. En principe, quand l'appareil capteur de code est conservé, la réversibilité de phénomènes plus complexes est possible dans une mesure restreinte.

§ 3. Effet des actions codées

L'aptitude des structures dynamiques à résister à des effets paramétriques est déterminée par le fait que la vitesse de communication d'une grandeur ou d'une autre à un tel système doit être du même ordre que la vitesse de mouvement du système même dans le temps. En effet, un jet d'eau, par exemple, représente une structure dynamique; la tentative de chauffer une partie de ce jet ne réussira que si la chaleur est communiquée à l'eau à une grande vitesse. Toutes les actions paramétriques exercées sur des structures dynamiques doivent avoir le caractère d'un flux et l'efficacité de l'action — quantité d'énergie ou d'impulsion transférée, variation d'entropie, etc. — sera déterminée par le rapport entre les vitesses des flux constituant le système et celles des flux communiquant les grandeurs considérées.

Des actions codées ne sont pas rattachées directement à des caractéristiques quantitatives, et si nous nous intéressons à l'effet codé, peu nous importe combien d'énergie est dépensée pour le fonctionnement du mécanisme codé lui-même. L'effet de l'action codée dépend de l'ordre de succession des perturbations et, dans le cas général, de la fonction de transfert. Ainsi, si le jet d'eau est caractérisé par la fréquence propre d'oscillations, même un faible facteur extérieur entrant en résonance avec ces oscillations aura un retentissement sur l'état du jet.

Les structures dynamiques ne possèdent pas la faculté d'accumuler les influences, de stocker par exemple l'énergie dans une aussi grande mesure que les structures statistiques. Les états macroergiques qui apparaissent se désagrègent au bout d'un certain temps et la vitesse d'arrivée de l'énergie (ou la vitesse d'accroissement d'un autre paramètre) doit être considérable par rapport à la vitesse avec laquelle varie l'état de la structure même. Une arrivée d'énergie ou de masse, faible bien que continue, dans le système dynamique modifie son état de façon négligeable, quelle que soit sa durée. Au contraire, les actions codées dans les mêmes conditions conservent entièrement leur efficacité. Ainsi, quand on introduit un colorant dans le jet d'eau, l'endroit de son contact avec l'eau sera toujours visible, même si la concentration (stationnaire) du colorant dans le flux est faible ; si l'on fait la même expérience avec de l'eau stagnante, la concentration du colorant sera plus intense, mais le caractère codé (répartition des taches colorées) sera perdu.

§ 4. Aptitude du système à capter les codes

L'aptitude à capter tel ou tel code dépend directement des particularités cinétiques du système dynamique. Si, par exemple, le système a une courte durée de vie moyenne, les codes à grands intervalles temporels ne seront pas captés par lui et ne resteront qu'une perturbation stochastique.

C'est pourquoi tout système ayant des caractéristiques cinétiques déterminées peut capter non pas n'importe quel code mais seulement ceux dont les fréquences se situent dans un certain intervalle. Il est utile de confronter cette circonstance avec l'aptitude du cerveau à percevoir des excitations et à accomplir les opérations logiques correspondantes avec une fréquence le cédant de beaucoup aux possibilités des machines électroniques. Apparemment, le milieu extérieur dans lequel se sont formés les mécanismes biologiques du système nerveux n'exigeait pas l'apprentissage de codes haute fréquence. Il en est de même pour les codes à très basses fréquences.

Dans un système dynamique, il ne se produit pas d'accumulation notable des résultats d'actions réitérées, tandis que dans un système statique, il peut se dérouler un processus faisant approcher le système d'un état nouveau. Dans un système dynamique il ne se produit rien (« accoutumance » des systèmes biologiques à l'action des

facteurs extérieurs) ou bien une « imposition du code » aura lieu, mais non l'accumulation d'une valeur paramétrique.

Les systèmes dans lesquels une action codée laisse une « trace » doivent avoir des temps de relaxation assez grands pour que cette trace ne disparaisse pas sur-le-champ. Ainsi, si un gaz recevait des impulsions sonores se succédant dans un ordre déterminé, au bout d'un certain temps nous ne découvririons aucun signe de troubles locaux de la densité du gaz, bien que de tels troubles aient eu lieu quand les ondes sonores traversaient le gaz. Il est évident que les systèmes dynamiques organisés avec une durée de vie déterminée, inférieure en moyenne aux temps de relaxation, sont le matériel le plus approprié pour la mémorisation d'actions codifiées provoquant des perturbations correspondant à la relaxation. Les temps de relaxation dans les macromolécules sont assez grands, c'est l'une des causes pour lesquelles la vie s'est manifestée dans les systèmes macromoléculaires.

§ 5. Codes et liaisons

Un code peut représenter une fréquence d'actions ou, dans un cas plus complexe, une succession déterminée de telles ou telles perturbations; un code peut aussi être déterminé par la distribution spatiale de points d'un système dans lesquels se produisent les actions; enfin, tous ces cas peuvent se combiner. L'association de plusieurs codes forme un complexe d'actions perçues par le cerveau pendant la lecture lorsque la fréquence des oscillations d'ondes lumineuses et des mouvements du globe oculaire forme un code nécessaire d'une façon générale pour réaliser la liaison système-milieu; la répartition spatiale d'actions d'une courte durée donne un code déterminant les lettres: la distribution de ces codes dans l'espace et le temps crée une image rattachée au mot. Par eux-mêmes les mots codifient des états intellectuels encore plus complexes.

Cet exemple illustre les possibilités extraordinaires de la liaison codée, semblant presque illimitées en comparaison de toutes ses autres formes. En effet, l'association de codes simples peut être codifiée par de supérieurs: de plus, et cela est particulièrement important, le code supérieur n'exige déjà plus la base matérielle sur laquelle est apparu le code primitif. D'un autre côté, le système captant l'action codée passe à un autre état et l'on conçoit clairement quelle multitude d'états sont possibles pour un système dynamique complexe. Ces états correspondent tous pratiquement à des valeurs d'énergie et d'entropie identiques ou proches, c'est-à-dire ils sont dégénérés thermodynamiquement, mais néanmoins c'est leur pluralité qui est la condition essentielle de la stabilité.

Il est facile d'illustrer tout cela si, en qualité d'exemples, on utilise des systèmes biologiques évolués, par exemple l'organisation de l'homme ou, d'une façon générale, des vertébrés supérieurs. Mais

plus nous nous rapprochons du monde minéral, plus il est difficile de découvrir le rôle des interactions codées.

Une des particularités spécifiques des systèmes biologiques, c'est la faible dissipation d'énergie pour la liaison.

Quand on recherche la transition entre l'inerte et le vivant, il faut porter son attention sur l'évolution des liaisons conduisant à des connexions à effet entropique faible. Ce sont de telles liaisons qui sont valables pour la transmission des effets codés, et leur présence est un critère pour choisir des systèmes méritant plus que d'autres la désignation de modèles d'organismes.

Bibliographie

1. TURING D. *Phil. Trans. Roy. Soc.*, 1952, 237.
2. WADDINGTON C. H. New patterns in genetics and development. New York, 1962.
3. Towards a theoretical biology. Ed. by C. H. Waddington. Birmingham, 1968.
4. OPARINE A. L'origine et l'évolution de la vie. Editions Mir, Moscou, 1967.
5. ЦВЕТКОВ В., ЭСКИН В., ФРЕНКЕЛЬ С. Структура макромолекул в растворах (Structure des macromolécules dans les solutions). M., 1964.
6. MORAWETZ H. Macromolecules in solution. Wiley, New York, 1965.
7. LIFSON S., ZIMM B. *Biopolymers*, 1963, 1.
8. The origine of prebiological systems and of their molecular matrices. Ed. by S.W.Fox. Acad. Press. New York - London, 1965.
9. НИКОЛАЕВ Л. *ЖФХ* (*Revue de chimie physique*), 1969, 8.
10. TURRO N. Molecular photochemistry. New York, 1965.
11. QUASTLER H. The emergence of biological organization. New Haven-London, 1964.
12. Biological clocks. New York, 1961.
13. PRINGL J. *Behaviour*, 1951, 3.
14. GOODWIN B. C. Temporal organization in cells. Acad. Press, New York-London, 1963.
15. Information storage and neural control. Ed. by W.S. Fields and W. Abbott. U.S.A., 1963.
16. WOOLDRIDGE D. E. The machinery of the brain. New York, 1963.
17. ОРЕХОВИЧ В. Химические основы жизнедеятельности (*Principes chimiques des phénomènes vitaux*). Recueil d'articles, 1962.
18. PRIGOGINE I., DEFAY R. Thermodynamique chimique conformément aux méthodes de Gibbs et De Donder. Dunod, P., 1944-1946, 2 vol.
19. PRIGOGINE I., BALESCU R. *Acad. Roy. Belg. Classe Sci. Bull.*, 1956, 42.

TROISIÈME PARTIE

LES SYSTÈMES BIOLOGIQUES

CHAPITRE PREMIER

ORGANISATION ET CODAGE

§ 1. Conditions du maintien de l'organisation

La propriété essentielle de la partie codée d'une action physique ou chimique est son aptitude à créer une organisation.

C'est tout à fait clair et presque trivial quand il s'agit de ce qu'on appelle ordinairement un effet matriciel. Dans un milieu renfermant des molécules de diverses natures on introduit un certain adsorbant, dans un cas particulier cela peut être un catalyseur, et l'adsorption sur lui crée un certain ordre (il est supposé que les atomes d'adsorbant sont disposés régulièrement dans l'espace). Le code spatial de l'adsorbant est devenu la cause de l'apparition d'un certain ordre dans le milieu sur lequel il a agi.

Quelque chose d'analogue est observé quand on reproduit les courbes connues de Lissajous; dans ce cas, le code représenté par une fréquence d'oscillations mécaniques organise les particules de poudre; l'organisation apparue est stable tant qu'agit la source d'oscillations. Nul besoin de donner des exemples concernant des systèmes pourvus d'intelligence, étant donné que souvent dans ce domaine seules des relations codées peuvent influencer le destin des organisations.

Portons notre attention sur les cas où le système n'est pas capable d'accepter le code qui lui est imposé, c'est-à-dire qu'il ne se produit pas en son sein d'événements en corrélation avec la partie codée des actions; cela peut avoir lieu, par exemple, quand les temps de relaxation sont trop longs. Souvent l'accumulation graduelle de variations unilatérales a pour conséquence la destruction de l'organisation. Ainsi, la marée haute laisse sur le sable des traces marquant l'apparition d'ondes stationnaires et, de cette façon, le sable s'organise sous l'influence de la partie codée de l'action de la marée; mais en même

temps, petit à petit, les falaises s'useront, car elles ne peuvent répondre à cette action par la formation d'une organisation quelconque.

Pour cette raison, le système recevant les flux d'actions codées et ayant ne serait-ce qu'une faible partie en corrélation avec les codes extérieurs devra finalement se diviser en parties chaotique et organisée, et certaines organisations dynamiques recevront une impulsion à continuer de se développer aux dépens de rétroactions et de codes supérieurs. Un autre problème qui n'est pas moins important du point de vue des pronostics biologiques se rattache directement à celuici. Que va-t-il se passer? Quel sera le sort de l'organisation apparue? Dans le domaine des organisations d'une nature purement physique (inertes), on peut indiquer deux voies probables d'évolution. Toutes les deux sont directement rattachées aux interrelations système-milieu.

Supposons que le milieu exerce sur le système une action codée; l'exemple des vagues sur les falaises convient très bien pour ce cas. Tant que le système répond aux actions réitérées du code de différentes façons, c'est-à-dire tant que ses « réponses » ne sont pas reproductibles (en raison de la discordance entre les temps de relaxation et les fréquences du code ou pour toutes autres causes), l'organisation existante varie, les falaises s'usent. Il arrive un moment où le système variable commence à répondre aux actions codées (à la partie codée des actions) par des réactions reproductibles, c'est-à-dire également par un code. On peut se représenter que les falaises se transforment en sable suivant plus ou moins exactement à la surface le mouvement de l'eau et reproduisant les effets des ondes stationnaires. Certes, ce n'est pas une structure dynamique absolument invariable, mais tout de même elle évolue dans ses principaux traits plus lentement que la falaise en destruction.

Donc, si le système répond à une action extérieure d'un caractère codé par un code reproductible, ceci signifie ordinairement le maintien de son organisation. Le processus rattaché à des réponses irréductibles signifie soit l'évolution, soit la destruction du système. La réaction du système à une action extérieure répond parfaitement, dans ce cas, aux pronostics faits sur la base des simples lois physiques. En particulier, si le système a atteint l'équilibre, les réactions répondront au principe de Le Chatelier. Cependant, si l'organisation est maintenue et si l'action exercée est un code qu'elle peut capter, la réaction ne répond déjà plus au principe de Le Chatelier et, d'une façon générale, dépendra du caractère du code. Sous ce rapport, notre conception s'accorde naturellement avec les vues de Prigogine. La destruction d'une organisation représente une voie répondant à une plus grande valeur de « production d'entropie » selon Prigogine, c'est pourquoi le perfectionnement de l'organisation. biologique du nombre, s'accompagne d'une baisse de cette valeur [1].

Passons maintenant aux particularités des systèmes biologiques. Le maintien en eux de la structure dynamique est assuré de la meilleure façon. Ce résultat peut être atteint, d'une part, au moyen de réac-

tions reproductibles à n'importe quels codes émis par le milieu extérieur et, de l'autre, par insensibilité totale à tous codes, sauf quelques-uns rigoureusement déterminés (ce qui est également, bien entendu, une « réponse reproductible »). En réalité, il existe encore une troisième possibilité; elle consiste en une réaction au code extérieur qui toucherait la source même de l'action et la ferait changer dans le sens requis. En d'autres termes, la réponse typique d'un système biologique évolué consiste dans l'imposition au milieu d'un code en retour, dans une modification du milieu. Une forme de réponse plus générale sera une association de modifications du système et du milieu, c'est-à-dire une modification des relations milieu-système soulignant leur unité profonde et l'indissolubilité de leurs liaisons.

Un premier type de réaction, c'est, par exemple, l'anabiose dans une baisse de la température, c'est-à-dire une réponse reproductible et en même temps un affaiblissement de la sensibilité à des codes divers; un deuxième type est la préparation du terrier pour l'hibernation, son réchauffement ou, chez l'homme, le stockage de combustible, le calfeutrage de l'habitat. Les deux types de réactions sont plus ou moins reproductibles.

Mais dans les structures biologiques dynamiques accomplissant la fonction de codes supérieurs il y a toujours une multitude de domaines importants pour les codes supérieurs, mais vulnérables pour des actions codées occasionnelles du milieu extérieur et même du milieu intérieur; c'est en ceci que consiste le dramatisme de la situation. D'une part, les codes supérieurs (système nerveux, cellules cérébrales) assurent un haut degré d'isolement paramétrique de l'organisme et de résistance aux codes occasionnels; de l'autre, ils sont eux-mêmes mal protégés contre les actions codées désordonnées et capables, de même que les falaises usées par les vagues, d'accumuler les résultats d'actions codées chaotiques. C'est précisément à des mécanismes d'un rang supérieur que la Nature a confié leur défense. Le cerveau doit se soucier de protéger les cellules nerveuses de la destruction, tandis que les cellules mêmes sont presque sans défense. Le cerveau humain est en effet occupé à accomplir des travaux visant à résoudre ce problème. Dans une certaine mesure, il en est de même, d'une façon générale, pour les vertébrés supérieurs. Plus bas est le niveau d'organisation, plus l'activité en vue du maintien de l'organisation est automatisée. Là où il n'y a pas de codes supérieurs, il n'y a pas non plus d'appareil fragile ni de moyens de le défendre; les bactéries entretiennent leur population par simple régulation de la prolifération et par la mort ou par la formation de variétés différentes.

Faisant agir les mécanismes de son intelligence, l'homme a trouvé une issue optimale et typique de la situation donnée: la substitution de pièces artificielles aux parties détruites de son organisme non pas aux dépens du métabolisme naturel, mais par l'intervention de codeurs supérieurs, c'est-à-dire du cerveau tirant parti des matériaux du milieu extérieur. De cette façon, l'organisation n'est pas seulement

maintenue, mais ses possibilités s'élargissent immensément. L'indépendance par rapport à la matière est un puissant moyen de conserver et d'entretenir les structures dynamiques les plus complexes, incluant tout ce qui s'appelle les formes de la culture humaine.

Dans un de ses récits S. Lem, écrivain polonais, décrit une étoile mystérieuse, Regis III, à la surface de laquelle est apparue une certaine analogie de la vie, qui s'était organisée à partir des restes de mécanismes autrefois détruits. D'étranges appareils constitués de métaux et d'isolants avaient acquis la faculté de se reproduire et d'accomplir des actions dirigées vers un but. La pensée sur laquelle repose le récit a un sens profond. En effet, pourquoi des systèmes susceptibles d'autorégulation et d'autoreproduction doivent-ils n'apparaître qu'après d'innombrables remaniements de structures moléculaires puisqu'en fin de compte il naît un organisme dans lequel on peut remplacer bien des choses par des pièces faites avec d'autres matériaux (prothèses de membres, de vaisseaux, régulateurs du rythme cardiaque et même cœur artificiel) ; bien plus, la fonction cérébrale même est reproduite, les problèmes de la création de machines à penser sont tout à fait justifiés, etc. Alors, pourquoi la Nature ne pourrait-elle commencer directement par ces constructions?

Dans la sélection naturelle, chaque code nouveau engendré par complication d'un système est consolidé s'il stabilise mieux le système et s'il est capable de l'isoler des actions destructives de ceux des codes extérieurs qui menacent l'organisation, c'est-à-dire que se consolide le code se subordonnant les flux paramétriques non régulés par les codes inférieurs. Ainsi, l'incurvation de la chaîne polypeptidique est un code nouveau ; il se fixe parce qu'il contribue à l'apparition de centres actifs de catalyse. Par eux-mêmes, ces centres ne seraient pas apparus, mais une fois formés ils font ce qu'une simple chaîne d'acides aminés est elle-même incapable de faire et, en fin de compte, leurs fonctions stabilisent le système dans son ensemble.

Une calculatrice peut être, par exemple, construite par l'homme, mais elle ne peut se produire elle-même, car elle n'a pas la voie d'évolution correspondante. La matière dont elle est fabriquée exclut tous les stades dont chacun est plus stable que le précédent en raison de l'apparition d'un nouveau code de commande prédominant. Les métaux et les isolants ne sont pas en état de parcourir une telle voie ; il faut un assortiment de substances douées d'un certain complexe de propriétés et placées (ceci est très important) dans des conditions déterminées pour que commence la formation de structures dynamiques d'une stabilité croissante. Le système donné (notre monde ou un autre monde sur une planète de propriétés analogues) commence à se diviser en parties codées (isolées paramétriquement) et en parties privées de signes d'organisation seulement dans l'accomplissement d'un complexe d'exigences envers ses parties constituantes, atomes ou molécules. A partir du niveau humain il est possible (mais déjà grâce à l'intelligence) de former quelque chose rappelant une

machine à penser, mais elle sera obligatoirement construite des mains de l'homme.

Il est probable que la vie a partout à peu près les mêmes formes d'expression, étant donné que ces formes sont déterminées par la nature même des atomes constituant le système ; s'il existait un monde de particules d'autre nature, stables à la façon des atomes dans les réactions chimiques, on y trouverait peut-être d'autres voies de développement d'organisations codées supérieures ne ressemblant nullement à l'homme.

§ 2. Apparition de l'organisation biologique

C'est la question centrale par laquelle commencent tous les ouvrages consacrés à la genèse de la vie. H. Quastler [2], qui a travaillé longtemps et fructueusement dans cette branche intéressante de la biophysique, s'est, entre autres, occupé du calcul de la probabilité d'apparition fortuite des formes d'organisation biologique. Ses résultats sont frappants. L'hypothèse de départ consiste en ce que si la vie a résulté d'un acte créateur dû au hasard, cela pouvait se produire sur une partie de la surface terrestre ayant un volume de l'ordre du volume d'une bactérie, soit 10^{-12} cm^3 ; le volume total dans lequel la vie pouvait naître représente une couche sphérique d'environ 1 m d'épaisseur et d'une superficie égale à celle de la Terre, soit $5 \cdot 10^{20}$ cm^3. Prenant en considération quelques restrictions probables, Quastler arrive à la conclusion que le nombre des parties de la Terre propres à cette fin constitue une valeur de l'ordre de $5 \cdot 10^{10}$. Admettant que, pour la genèse de la vie, la Nature a accordé une période de $2 \cdot 10^9$ années et pour l'« acte de la création » probablement 1 h (durée au cours de laquelle d'une bactérie il en naît une autre), l'auteur conclut que dans chaque partie le nombre des cas favorables à l'acte de création se trouve dans l'intervalle de $2 \cdot 10^3$ à $2 \cdot 10^{13}$ et que le nombre total de ces cas dans toutes les parties représente une valeur de 10^{14} à 10^{46}.

D'après les calculs de l'auteur, ceci donne une probabilité égale à 10^{-255} pour la genèse de la vie par l'occurrence d'un des 10^{46} événements (le volume d'information pour un organisme élémentaire est admis égal à 1 000 bits). L. Blumenfeld, rédacteur de la traduction russe du livre de Quastler, remarque à propos de ces calculs qu'étant donné que la probabilité d'apparition d'un ADN « sensé » à partir d'un assemblage fortuit de nucléotides est égale à 10^{-800}, de fait, toute structure occasionnelle aurait pu acquérir un sens biologique si elle avait satisfait à certaines exigences très générales. Si les hasards ne sont pas un mécanisme approprié à la genèse de la vie, il faut apparemment chercher les « exigences générales » qui ont rendu inéluctable l'apparition de la vie. Quastler estime que dans la période azoïque la première étape préparatoire de la naissance de la vie a été la formation de polynucléotides. Ces substances se sont formées à partir

des purines, des pyrimidines, des glucides et des phosphates qui se trouvaient dans la « soupe primitive ».

Au moyen des critères thermodynamiques, il est impossible de distinguer les associations de molécules initiales, ayant acquis une importance vitale, des associations n'ayant pas eu cette signification. La permutation des maillons dans la molécule protéique en chaîne n'a pas de retentissement notable sur les caractéristiques thermodynamiques, mais elle peut modifier fortement les fonctions biologiques des protéines. Toutes ces variantes de structure d'une molécule complexe sont en pratique entropiquement dégénérées.

§ 3. Codage chimique et évolution biologique

L'effort accompli par le rôle du codage chimique au cours de l'évolution biologique s'est exprimé en ce que l'organisation temporelle des êtres vivants s'est trouvée jusqu'à un certain point réprimée ou repoussée au second plan par l'organisation spatiale. Les vertébrés supérieurs atteignent assez rapidement leur développement complet, c'est-à-dire un état à partir duquel l'organisation spatiale cesse de se compliquer. Les processus de sénescence s'amorcent presqu'en même temps que s'achève le développement embryonnaire; pendant une assez longue période, ils ne se manifestent presque pas et l'on peut dire qu'après avoir atteint sa maturité, l'organisme entre dans un certain intervalle de la coordonnée temporelle pendant lequel il ne lui arrive rien d'essentiel. D'un autre côté, les insectes, les vers et autres êtres organisés dans l'espace d'une façon relativement simple offrent l'exemple d'une succession complexe d'états dans le temps. On en connaît une multitude d'exemples.

Apparemment, la complication de l'organisation spatiale présente quelques avantages à l'être vivant et le rend plus résistant en comparaison d'un certain organisme imaginaire qui serait venu sur la Terre et changerait rapidement d'apparence, si l'évolution avait suivi la voie d'une complication de la succession des formes de la vie dans le temps.

Mais l'organisation spatiale est dans une importante mesure le résultat d'un codage chimique, étant donné que les molécules organiques présentent des possibilités tout à fait exclusives pour la fixation d'une multitude de codes. Probablement peut-on dire que les structures sont plus diversifiées que les processus.

Dans les réactions chimiques, l'agitation thermique est un facteur réduisant les actions codées; au contraire, la mise en ordre des molécules accroît le rôle du code. Même à de basses températures dans les systèmes statiques on peut observer une polymérisation rapide si les molécules sont fixées dans les positions appropriées (assignées par le code). Il s'est d'abord produit ici un codage (répartition suivant un ordre assigné), puis le processus paramétrique a rendu la structure solide.

D'une façon générale, plus les molécules sont compliquées, plus est grand le rôle des facteurs stériques dans les équations cinétiques correspondantes de la réaction à laquelle participent ces molécules.

On ne peut guère s'attendre à l'apparition de formes de la vie sous l'aspect d'associations de molécules petites et peu compliquées. Les dimensions et la structure des molécules protéiques sont un facteur d'une grande signification et toute théorie de la biogénèse doit le prendre en considération. Une molécule de ce type possède une aptitude réactionnelle tout à fait différente suivant les points — sous ce rapport, elle n'est nullement isotrope.

C'est pourquoi les réactions, dans lesquelles elle conserve le type structural qui lui est propre, se déroulent de façon que l'isotropie chimique du milieu se perturbe aussi. Cette circonstance que dans les cellules (il s'agit d'états dynamiques) les molécules du type donné se reproduisent constamment traduit une perturbation constante de l'isotropie chimique du milieu. Dans une certaine mesure, une molécule compliquée joue le rôle de code, de facteur organisateur. Les distributions statistiques simples sont dérangées et remplacées par de plus complexes reflétant la spécificité de l'influence des molécules sur le milieu. Quand nous passons aux systèmes de macromolécules formant la cellule, nous rencontrons des fonctions de distribution encore plus complexes et encore moins de phénomènes commodes pour un traitement purement statistique. Nous risquons de tomber dans la situation d'un chercheur qui ayant appliqué fructueusement la distribution gaussienne aux mouches faites par les tireurs lors de compétitions s'efforcerait d'appliquer la même méthode pour analyser le fonctionnement du mécanisme d'une horloge.

§ 4. Energie d'activation et facteurs codés-paramétriques

L'énergie d'activation est celle qu'il faut dépenser pour réaliser le processus paramétrique de dégagement et d'absorption d'énergie. Le code joue ici un rôle subalterne tout au moins dans les réactions simples ; dans n'importe quelles dispositions mutuelles des molécules, souvent la réaction se déroule quand même, et le fait que toutes les dispositions de molécules ne favorisent pas la réaction, loin de là, est pris en considération par le facteur stérique. Mais plus les facteurs codés sont fortement prononcés, moins l'énergie d'activation est grande. En catalyse biologique, l'énergie d'activation n'est généralement pas grande et quand les liaisons sont réalisées par des codes supérieurs (échange d'information verbale), l'énergie d'activation est pratiquement nulle.

En substance, l'entropie d'activation, degré de chaotisation du complexe transitoire, décrit le degré de codification du processus ; plus grande est l'entropie d'activation, plus grand est le rôle joué par les facteurs paramétriques ; moins l'entropie d'activation est grande, et plus le code a d'importance. C'est pourquoi on a maintes fois constaté que dans les phénomènes biochimiques les configura-

tions initiales des molécules se distinguent généralement peu de la configuration du complexe transitoire. Pour s'exprimer d'une façon figurée, quand prédominent les facteurs codés, les efforts portent sur le choix des clés (ce « choix » est l'organisation graduelle des structures cellulaires favorables aux processus codés), et quand prédominent les facteurs paramétriques, ils sont employés à briser la serrure (dépense d'énergie pour l'activation et chaotisation du complexe transitoire, absence d'analogie entre les molécules initiales et l'état transitoire).

§ 5. Molécules d'un intérêt biologique

Le point de vue à partir duquel il faut considérer les structures des molécules entrant dans les systèmes dynamiques de la vie consiste à dégager les particularités de ces molécules leur permettant de se réunir en mécanismes complexes, susceptibles d'autorégulation et obligatoirement de reproduction conforme. La reproduction de systèmes identiques est nécessaire parce que toutes les structures biologiques sont dynamiques et que l'expression dynamique d'une stabilité maximale est la reproduction de ce qui se détruit.

Le principe fondamental de la sélection des molécules consiste dans la construction d'un système dans lequel les lois statistiques se manifesteraient le moins possible ; en effet, on doit obtenir une structure « fluide », agissant à la manière d'un mécanisme constitué de « pièces » reliées d'une façon assez rigide.

Les molécules convenant pour la formation de structures supramoléculaires avec de larges possibilités de codage doivent satisfaire à des exigences déterminées. L'activité chimique de points isolés de telles molécules doit dépendre d'un grand nombre d'atomes et non des voisins immédiats. Dans ce cas seulement, la structure supramoléculaire fonctionnera comme un tout et ne se disloquera pas en fragments se conduisant comme les éléments de systèmes statistiques simples.

Toutefois, des liaisons d'un même type (électroniques par exemple) ne doivent pas réunir toutes les parties des structures supramoléculaires. Ceci déréglerait la propagation des signaux : à côté des conducteurs le système doit comporter des « isolants », groupements d'atomes séparant une région active d'une autre suivant des directions assignées.

Les groupes actifs peuvent agir conjointement, « coopérer » non seulement parce qu'ils sont réunis par des électrons communs, mais encore parce qu'ils sont rapprochés géométriquement, alors qu'il n'y a pas entre eux de liaison électronique. Ceci signifie qu'une modification de la configuration est un moyen de régulation d'une valeur autonome et non compensé par des liaisons électroniques.

L'importance de la composition primitive de la chaîne polypeptidique pour l'activité catalytique ne contredit pas ce point de vue.

Une synthèse plus ou moins désordonnée a créé une multitude de molécules renfermant de l'azote aminé. Il y avait parmi ces molécules des polypeptides, c'est-à-dire des molécules en chaînes. Toutes étaient capables de s'incurver et de former des structures d'un ordre supérieur. Grâce au fait que cette faculté était inhérente à toutes les molécules en chaîne, elle a conditionné la possibilité d'une sélection parmi les chaînes, dont les structures secondaires et tertiaires correspondaient au rapprochement des maillons nécessaires à la formation du centre actif d'un catalyseur.

D'autres qualités sont aussi obligatoires pour les molécules présentant un intérêt biologique. Ainsi, il est important que les molécules possèdent la faculté d'échanger de petits groupements conservant dans l'essentiel leur « squelette »; de plus, cet échange doit s'accompagner d'une modification de la réactivité et de la réserve d'énergie de la molécule. Un point essentiel est que les liaisons entre molécules aient une énergie comprise dans un intervalle déterminé, ni trop petite, mais ni trop grande non plus, pour éviter la formation de particules stables et incapables de se modifier qui pourraient troubler l'harmonie du fonctionnement des « machines » biologiques.

Pour assurer un niveau élevé de sélectivité et éliminer des phénomènes chimiques occasionnels, une concordance exacte est nécessaire dans la disposition mutuelle des molécules réunies par de faibles liaisons. C'est pourquoi les molécules d'un intérêt biologique doivent être « complémentaires ». Ceci signifie qu'il doit y avoir entre elles une certaine ressemblance dans le plan de structure général, mais que les groupements qui réunissent doivent différer et être capables de se compléter dans les liaisons à se former. La conservation dynamique de structures optimales exige que ces structures dirigent le flux de réactions de façon que se maintiennent surtout les systèmes entrant en contact avec les molécules venant du monde extérieur. C'est ce phénomène qui est à la base de la biocatalyse.

Dans les chapitres suivants nous centrerons l'attention d'abord sur la nature chimique des substances d'intérêt biologique en raison de celles de leurs propriétés qui ont conditionné le codage et la sélection des processus auxquels ces molécules contribuent, et nous passerons ensuite aux particularités de leurs fonctions catalytiques. Les propriétés caractéristiques des protéines et des lipides se sont avérées en rapport direct avec la formation de structures supramoléculaires et celles-ci, à leur tour, ont déterminé l'organisation spatiale et temporelle de la cellule. C'est pourquoi, après avoir décrit les éléments dont sont construits ses principaux organites, il est nécessaire d'examiner les réactions enzymatiques et les formes de régulation. Le problème de la régulation à l'échelon supérieur est celui du fonctionnement du réseau nerveux et du cerveau, c'est-à-dire des mécanismes codés les plus perfectionnés.

CHAPITRE II

DÉVELOPPEMENT DES FORMES DE COMMANDE CODÉE DES FLUX D'ÉNERGIE ET DE LA SYNTHÈSE CHIMIQUE

§ 1. Remarques générales

Aux stades primitifs du développement des phénomènes chimiques sur Terre, les molécules des composés simples subissaient l'action de flux non régulés d'énergie (thermique, lumineuse, corpusculaire, radiante), engendrés par l'activité solaire et par les réactions à la surface de notre planète. Les hautes températures et les puissants flux thermiques prédominant à la surface de la Terre aux premières périodes géologiques excluaient la formation de grosses molécules organiques et, à plus forte raison, d'organisations fragiles analogues aux biologiques. En ces temps reculés, l'état des diverses parties du globe terrestre pouvait être probablement assez bien décrit par des transformations thermodynamiques irréversibles. Le mécanicien pronostiquant le comportement des corps dans le champ gravitationnel n'aurait alors pas risqué de commettre une erreur analogue au malentendu de l'œuf libérant subitement un oiselet qui cherche à se déplacer à l'opposé de l'action de la pesanteur. L'absence d'organisations un tant soit peu complexes rendait négligeable la partie codée des actions dans cet empire des processus paramétriques.

Plus destructive encore était probablement l'action des radiations corpusculaires et des photons de grande énergie. Seuls des composés très solides et caractérisés par des valeurs élevées des potentiels thermodynamiques standard, prédécesseurs de l'évolution chimique ultérieure, existaient sur la Terre radioactive en ignition.

A mesure que diminuait la puissance des flux paramétriques, le nombre des espèces de molécules capables de soutenir les actions exercées par le milieu augmentait peu à peu.

Les radicaux aisément formés dans ces conditions favorisaient le développement d'une multitude de réactions et le monde chimique de la Terre s'enrichissait rapidement de nouvelles substances. Les processus paramétriques étaient de plus en plus souvent limités par des facteurs codés spécifiques.

Le flux de rayons solaires rencontrait dans l'atmosphère terrestre primitive privée d'oxygène la vapeur d'eau qui fut, probablement, le premier frein s'opposant à la propagation de l'énergie radiante. La photodissociation des molécules d'eau (à laquelle on attribue parfois, à côté de la photosynthèse, un rôle important dans la formation de l'atmosphère oxydante) absorba une part appréciable de l'énergie, libéra l'hydrogène et devint le point de départ d'une multitude de réactions radicales.

La formation photochimique du formaldéhyde (et peut-être aussi d'un petit nombre d'autres aldéhydes) entraîna, dans une ambiance réductrice, l'absorption des longueurs d'onde de 2 400 à 3 000 Å et limita, incontestablement, les possibilités d'action de cette radiation à la surface de la Terre.

D'après Holland, l'atmosphère réductrice resta telle environ $5 \cdot 10^9$ ans ; la décomposition de l'ammoniac avec dégagement d'azote ainsi que la transformation du méthane en gaz carbonique affaiblirent les propriétés réductrices de l'atmosphère et annoncèrent l'avènement du deuxième stade de son évolution. Au troisième stade, qui commença il y a $1,8 \cdot 10^9$ ans, l'atmosphère était déjà oxydante. On suppose que l'apparition des premières formes de la vie remonte à peu près à $2,7 \cdot 10^9$ ans.

C. Sagan [3] a fait remarquer que la radiation ultraviolette a été la principale source d'énergie qui alimenta la synthèse organique aux premières époques géologiques. Prenant 10^{-5} comme rendement quantique moyen de l'ultraviolet dans la synthèse des amino et oxyacides, cet auteur conclut qu'en 10^9 ans il devait se former dans l'océan une solution à 1 % de différentes substances organiques. Ceci montre, premièrement, que les fréquences de la radiation agissante correspondaient parfaitement aux niveaux énergétiques possibles des composés carbonés et que, deuxièmement, la destinée ultérieure de l'énergie absorbée dépendait des relations structurales entre les molécules s'entrechoquant, de la durée des collisions, de l'énergie d'activation, etc., c'est-à-dire de facteurs d'une nature codée.

Il ne faudrait pas penser que le rôle des réactions photochimiques était épuisé de façon exhaustive par la formation de molécules relativement simples qui déclenchaient ensuite des chaînes de nouvelles réactions chimiques. La radiation solaire, surtout son ultraviolet, continuait à agir sur ce mélange de composés organiques que l'on appelle souvent la « soupe primitive » et favorisait la synthèse de substances entraînées par la suite dans le cycle de la vie.

Parmi les diverses molécules formées lors de réactions photochimiques ou de réactions ultérieures, certaines renfermaient des liaisons riches en énergie. Les composés macroergiques et avant tout le triphosphate d'adénosine (ATP) possèdent la propriété non seulement d'accumuler de l'énergie dans le système des liaisons pyrophosphate, mais encore de transmettre cette énergie avec le fragment phosphate à une autre molécule. La molécule ayant reçu une « charge énergétique » devient plus active, mais le sens des réactions auxquelles elle participe est alors déterminé par ses propres particularités spécifiques, par sa structure électronique.

C'est de toute évidence un des meilleurs moyens de commande de l'énergie. Le flux d'énergie est non seulement saisi et domestiqué, mais on peut désormais l'utiliser à des buts variés en répartissant les « charges énergétiques » sur des porteurs appropriés. Un point particulièrement important, c'est que la formation de composés macroergiques ouvre une voie au transfert d'énergie de molécule à molécule

à des distances relativement grandes; ceci assure la formation de mécanismes complexes de régulation de la synthèse.

L'accumulation d'énergie aux dépens d'une simple photoexcitation n'est pas suffisamment efficace, bien que toute molécule photoexcitée possède un certain excédent d'énergie; c'est que la durée de vie des états excités est très courte et même des radicaux triplets relativement stables ne peuvent concurrencer l'ATP.

Examinant les étapes de l'évolution photochimique, H. Gaffron souligna que la principale source d'énergie dans l'ère azoïque était, outre la chaleur, le rayonnement ultraviolet et, partiellement, des décharges. Les produits des réactions aux périodes primitives de l'évolution chimique étaient surtout de simples molécules résultant de différents processus radicaux, mais il pouvait y avoir déjà dans leur nombre de la glycine, de l'adénine et autres constituants importants des constructions biologiques. Un peu plus tard sont apparus des peptides et des porphyrines et une catalyse efficace par les composés du fer et, probablement, par d'autres composés des métaux (cuivre, cobalt, zinc) se mit en train. L'ultraviolet cède place à la lumière visible. Des réactions photochimiques sur de grandes molécules commencent. Le rôle des matrices et des résultats de réplications réitérées prend de plus en plus d'importance. Les premiers enzymes apparaissent ainsi que les premières formes de la vie que nous ne connaissons pas mais dont nous devons supposer l'existence et qui possédaient déjà un appareil de gènes primitif.

Il importe de signaler que, d'après Gaffron, les pigments du type chlorophylle fonctionnaient efficacement, transformant l'énergie lumineuse en énergie chimique bien avant l'avènement de la première cellule ou du premier enzyme. C'est l'une des formes les plus précoces de commande codée des flux de lumière.

L'apparition d'un appareil photosynthétique avança au premier plan une radiation de fréquence relativement basse, la lumière visible qui, dès ce moment, commença à remplir une fonction capitale de liaison entre les processus paramétriques sur le Soleil et les processus codés et organisateurs sur la Terre.

L'évolution chimique sur la Terre à ces périodes reculées a été l'objet d'une étude dans les travaux de M. Calvin [4]. Estimant que les plus « vieilles » molécules étaient celles de l'ammoniac, de l'hydrogène, du gaz carbonique il exprime l'hypothèse que le rayonnement fut le facteur qui stimula la formation du formaldéhyde, des acides acétique, succinique et aminoacétique (glycine) ainsi que du peroxyde d'hydrogène.

Un autre facteur chimique actif a été le flux d'électrons formé par désintégration de l'isotope ^{40}K. D'après Herschman, la synthèse du peroxyde d'hydrogène a pu jouer un rôle dans la sélection de substances d'intérêt biologique; seuls les systèmes disposant de catalyseurs efficaces décomposant le peroxyde d'hydrogène résistaient à la concurrence. En effet, la catalase appartient au nombre des catalyseurs les plus puissants de la décomposition de l'eau oxygénée. La gly-

cine et l'acide succinique, selon M. Calvin, servirent de matières premières pour la formation de systèmes porphyriniques. Le complexe fer-porphyrine formé catalyse à son tour les processus induisant la synthèse des protoporphyrines, si bien que le processus prend un caractère autocatalytique. D'autre part, le système peroxyde d'hydrogène-ions fer est, apparemment, capable de faciliter la formation de pyrophosphates à partir des orthophosphates et de préparer les matériaux nécessaires à l'obtention d'« accumulateurs » d'énergie, c'est-à-dire de composés renfermant des liaisons pyrophosphate macroergiques.

Les accumulateurs d'énergie et les systèmes remplissant différentes fonctions catalytiques, ainsi que les systèmes matriciels assurant le fonctionnement du mécanisme de réplication et de synthèse protéique, tous se sont trouvés en fin de compte construits à partir d'un nombre relativement réduit de substances initiales, de sorte que même le plan de structure de toutes les pièces des machines biochimiques était à peu près le même.

Il y a des raisons de penser (voir les travaux de Oró, Szutka et autres) que de nombreuses substances, en particulier des bases organiques diverses, ont pu se former aisément dans les conditions régnant à la surface de la Terre à la période azoïque à partir de composés simples. Les voies de formation des glucides et des acides aminés sont également assez nombreuses (voir [5]). Ainsi, il y avait assez de matériaux sur Terre pour effectuer la synthèse de substances biochimiques complexes.

§ 2. Purines, pyrimidines, nucléotides et acides nucléiques

Les composés hétérocycliques renfermant l'azote aminé et se rapportant aux purines et aux pyrimidines jouent un rôle exceptionnel dans la Nature. Ce sont des bases et, en se combinant aux glucides et à l'acide phosphorique, elles forment des acides nucléiques. Les bases puriques sont dérivées de la purine

```
     CH    N
    //  \ /  \\
   N     C    CH
   |     ||   |
   HC    C —  NH
    \\  /
      N
```

les bases pyrimidiques de la pyrimidine

```
      CH
    //  \
   N     CH
   |     ||
   HC    CH
    \\  /
      N
```

Trois représentants du groupe des purines sont d'une importance particulière :

```
      NH2
      |
      C     N
    //  \  /  \\
   N     C     CH
   |     ||    |
   HC    C_____|
    \\  /  \  /
     N     NH
```

Adénine (symbole A)

```
         OH                        OH
         |                         |
         C     N                   C     N
       //  \  /  \\              //  \  /  \\
      N     C     CH            N     C     C—OH
      |     ||    |             |     ||    |
H2N—C     C_____|       HO—C     C—NH
       \\  /  \  /               \\  /
        N     NH                  N
```

Guanine G   Acide uridilique

Dans le groupe des pyrimidines un rôle biochimique est joué par les dérivés aminés et hydroxyles méthylés :

```
      NH2               OH                 OH
      |                 |                  |
      C                 C                  C
    //  \             //  \              //  \
   N     CH          N     C—CH3        N     CH
   |     ||          |     ||           |     ||
HO—C     C      HO—C     CH        HO—C     CH
    \\  /            \\  /              \\  /
     N                N                  N
```

Cytosine C   Thymine T   Uracile U

La structure électronique de ces substances a été étudiée par A. et B. Pullman [6] qui ont montré que les purines, donneurs d'électrons, forment facilement des complexes avec transfert de charge. C'est la guanine qui a la plus haute orbitale occupée, puis vient l'adénine. La cytosine a la plus basse orbitale libre et ensuite, l'adénine. C'est pourquoi ces bases peuvent être accepteurs d'électrons.

L'atome d'oxygène des bases pyrimidiques porte une charge négative et a tendance à attirer un proton. Dans les purines, les atomes d'azote du groupe NH_2 ont une charge positive et en ce point de la molécule l'alcoylation se déroule plus facilement. L'adénine est la base la plus stable.

Les combinaisons des bases puriques et pyrimidiques avec le ri-

bose ou le désoxyribose sont appelées nucléosides. Le plus important est l'adénosine

```
                                NH2
                                 |
                                 C     N
                               //  \ //  \\
                              N     C     CH
                              |     ||    |
                             HC     C-----|
                               \\  / \   /
                                 N     N
                                      /
                 HO—H2C    O         /
                       \  / \       /
                        HC   C
                        |    |
                        HC — CH
                        |    |
                        HO   OH
```

c'est-à-dire |adénine| — |ribose.|

D'autres nucléosides sont également connus:

|guanine| — |ribose| — guanosine

|thymine| — |ribose| — thymidine

|cytosine| — |ribose| — cytidine

Si l'on substitue à l'hydrogène du groupe OH du ribose le radical $\left[O=\overset{\displaystyle OH}{\underset{\displaystyle OH}{\overset{|}{\underset{|}{P}}}}— \right]$, on obtient ce qu'on appelle un nucléotide, dans le cas considéré le monophosphate d'adénosine. Dans le radical $—\overset{\displaystyle OH}{\underset{\displaystyle O}{\overset{|}{\underset{||}{P}}}}—OH$ un des hydrogènes peut être également remplacé par — H_2PO_3, on obtient alors:

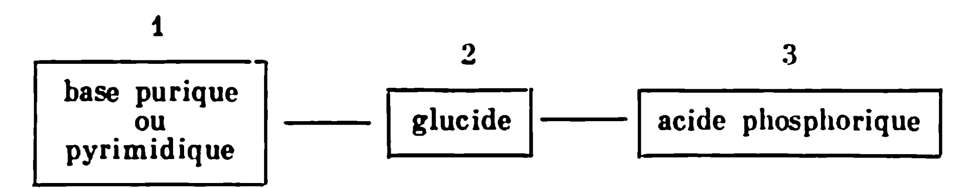
$$\boxed{\text{adénosine}} —O—\overset{\displaystyle O}{\underset{\displaystyle OH}{\overset{||}{\underset{|}{P}}}}—O—\overset{\displaystyle O}{\underset{\displaystyle OH}{\overset{||}{\underset{|}{P}}}}—OH$$

C'est le diphosphate d'adénosine; l'addition d'un troisième radical donne le triphosphate d'adénosine:

$$\begin{array}{cccccccc} & & O & & O & & O & \\ & & \| & & \| & & \| & \\ \boxed{\text{adénosine}} & -O- & P & -O- & P & -O- & P & -OH \\ & & | & & | & & | & \\ & & OH & & OH & & OH & \end{array}$$

Suivant le nombre des radicaux H_2PO_3, ces composés ont des symboles: AMP (monophosphate); ADP (diphosphate); ATP (triphosphate).

On peut effectivement appeler les nucléotides substances de la vie, tellement sont nombreuses et capitales les fonctions qu'accomplissent ces composés prodigieux. Le lecteur portera son attention sur cette association:



Elle renferme un système de liaisons conjuguées 1 dans une base azotée, puis un pont d'une grande singularité 2, le glucide, dont la molécule ne contient pas de liaisons conjuguées, c'est en quelque sorte un isolant pour les électrons π et, enfin, un, deux ou trois radicaux acide phosphorique.

Ces associations se rencontrent dans les molécules d'acides nucléiques, de groupements actifs des principaux enzymes, de substances accumulant l'énergie, etc.

La substance dont la formule occupe la dernière place dans le rang des nucléotides, l'ATP:

$$\begin{array}{cccccccc} & & O & & O & & O & \\ & & \| & & \| & & \| & \\ \boxed{\text{adénosine}} & -O- & P & -O- & P & -O- & P & -OH \\ & & | & & | & & | & \\ & & OH & & OH & & OH & \end{array}$$

est justement un accumulateur d'énergie. Il existe un grand nombre d'autres substances analogues (phosphate de créatine, etc.), mais nous centrerons notre attention sur l'ATP qui est la substance la plus typique sous ce rapport.

§ 3. Particularités structurales de l'ATP

C'est à Grabe, Fukuyi, Pullman et autres que l'on doit l'étude de la structure électronique des phosphates riches en énergie, principalement de l'ATP. Les méthodes approchées de mécanique quantique utilisées reposaient sur des suppositions ne coïncidant pas entièrement chez les différents auteurs (voir [6]), mais elles ont conduit dans l'ensemble à des résultats plus ou moins concordants. Dans les

composés considérés un rôle prépondérant revient aux systèmes riches en électrons π ; l'essentiel dans ces phosphates c'est qu'ils possèdent une chaîne d'atomes porteurs de charge positive (jusqu'à six atomes). Le déficit d'électrons dans une telle chaîne engendre une forte répulsion électronique et rend tout le système instable. A. et B. Pullman communiquent les résultats de leurs recherches sur la distribution des charges dans les phosphates d'intérêt biologique dont nous n'exposerons que quelques-unes.

L'énergie de répulsion électrostatique (E_+) des charges positives a été également calculée, ainsi que l'énergie totale E_t composée de l'énergie de répulsion des charges positives et négatives respectivement et de l'énergie d'attraction des charges de signe contraire. Dans les extraits tirés des tableaux de A. et B. Pullman, le signe — signifie une énergie attractive, le signe + une énergie répulsive.

Formule	E_+, kcal/mole	E_t, kcal/mole
$R-CH_2-O-P(O-)(=O)-O-$	+0,23	+0,94
$R-CH_2-O-P(O-)(=O)-O-P(O-)(=O)-O-$	+1,48	+3,31
$R-CH_2-O-P(O-)(=O)-O-P(O-)(=O)-O-P(O-)(=O)-O-$	+3,27	+6,32
$R-C(=O)-O-P(O-)(=O)-O-$	+1,29	−0,81

L'instabilité des phosphates riches en énergie se rattache en partie à la valeur de E_+ (jusqu'à 3 kcal/mole). E_t peut être positive, ce qui signifie une répulsion destabilisante (ATP, ADP), ou négative, ce qui indique une attraction. Les limitations dans la distribution de densité des électrons π dans tous ces phosphates, qui dans la langue de la théorie de la résonance sont traduites par le terme de « résonance négative », augmentent encore la réserve d'énergie des phosphates labiles. Malgré tout ceci, la distribution singulière des charges dans leurs molécules (chaîne centrale positive d'ions oxygène et phosphore enveloppée d'un nuage électronique) entraîne pratiquement la stabilité des phosphates riches en énergie dans la solution (Lohmann).

Ils ne se mettent à transmettre des liaisons macroergiques que dans des conditions appropriées, c'est-à-dire en présence de catalyseurs.

L'expression « transmission d'énergie » demande à être précisée. Si l'ATP est hydrolysé, il se forme de l'ADP et un phosphate inorganique; une quantité importante d'énergie est alors libérée. Supposant la pression et la température constantes, servons-nous du potentiel isobare-isotherme pour décrire l'effet énergétique de la réaction. La valeur standard de ΔG° est égale à — 8 kcal/mole pour l'hydrolyse de l'ATP. Cette énergie peut être simplement dissipée s'il n'y a pas d'autres participants que l'ATP et l'eau à la réaction. Mais si l'ATP interagit avec une substance quelconque capable de fixer un fragment phosphate détaché, la valeur de ΔG° peut être inférieure. Cela signifie que la molécule accepteur a reçu une certaine portion d'énergie en même temps que le radical phosphate, c'est-à-dire qu'un « transfert » de liaison macroergique s'est produit. Une telle molécule entrant en réaction avec une troisième quelconque se conduira autrement que si elle ne renfermait pas cette liaison. L'énergie se transmettra d'une molécule à l'autre en accord avec le code spatial qui détermine la possibilité d'une réaction entre ces molécules.

Il est parfaitement possible qu'en l'absence de liaison macroergique la réaction avec une troisième molécule n'aurait pas lieu, car la valeur correspondante de ΔG° serait positive; une molécule phosphorylée garantit à la réaction une valeur négative de ΔG°. Ainsi, l'addition de glucose au glycogène (allongement de la chaîne polymère) répond à une valeur positive de ΔG° (5 kcal/mole), mais si l'ATP prend part au processus, le bilan total est négatif (—4 kcal/mole) et la réaction devient thermodynamiquement possible. La phosphorylation du glucose, si elle s'effectue en présence d'un phosphate, répond à une valeur positive de ΔG° et, pour cette raison, elle est thermodynamiquement impossible, mais si l'on fait la réaction avec l'ATP, c'est-à-dire si ce dernier agit sur le glucose, la valeur de ΔG° devient alors négative et le processus

$$\text{glucose} + \text{ATP} = \text{glucose-6-phosphate} + \text{ADP}$$

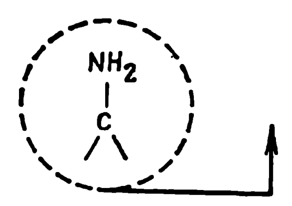
répondant à un ΔG° égal à —5 kcal/mole se déroule de gauche à droite.

On voit aisément que le transfert de liaisons macroergiques assure la conjugaison énergétique des réactions et rend possible l'utilisation d'une ou d'un petit nombre de substances pour « alimenter » en énergie tout un système de réactions. On comprend que pour garantir une forme codée développée de commande d'un flux d'énergie, le mieux est de stocker sous forme de liaisons macroergiques toutes les portions d'énergie reçues du dehors pour en tirer ensuite l'énergie dans la mesure et sous la forme où elle sera nécessaire. En effet, il n'est pas besoin de stocker toute l'énergie en molécules d'ATP seulement. Il est tout à fait suffisant d'avoir en réserve une substance quelconque qui, réagissant facilement avec l'ADP, peut garantir la formation rapide de molécules d'ATP actives et mobiles au moment où il sera nécessaire d'effectuer un travail quelconque. C'est ce qui se produit

dans la réalité. Au cours de la photosynthèse, par exemple, les molécules d'ATP jouent un rôle majeur, attrapant l'énergie des électrons photoexcités et l'employant à la synthèse des glucides; or, ce n'est pas l'ATP qui s'accumule dans les cellules, mais l'amidon qui sert à stocker de grandes quantités d'énergie.

L'hydrolyse de l'ATP et de substances analogues se produit dans tous les cas où l'organisme dépense de l'énergie. Que ce soit un pianiste virtuose qui exécute un morceau de musique, la lueur du ver luisant qui s'allume dans la nuit, le poisson torpille qui frappe son adversaire d'une puissante décharge électrique, la synthèse invisible et mystérieuse des protéines qui se déroule dans les cellules, dans tous ces cas si différents, on a affaire à la décomposition de l'ATP. C'est lui qui alimente en énergie l'appareil synthétique de la cellule, l'organe lumineux du ver luisant, la main du pianiste. Cette substance si curieuse garantit le phénomène de conjugaison énergétique dans le monde cellulaire. A la différence de la technique qui, elle aussi, utilise des systèmes riches en énergie: pétrole, charbon, oxygène, etc., la cellule conjugue avec une perfection frappante la réaction fournissant de l'énergie avec la réaction qui la consomme; de plus, le transfert de liaisons macroergiques se fait souvent presque sans dissipation d'énergie. La question de savoir comment tout cela se produit, c'est-à-dire quel est le mécanisme moléculaire de la conjugaison, occupe aujourd'hui une position centrale dans la science. Ce problème a été débattu à des congrès internationaux spéciaux, mais reste jusqu'à présent l'objet de controverses.

Pour expliquer le mécanisme d'accumulation de l'énergie dans l'ATP, les auteurs soviétiques M. Temkine et L. Blumenfeld ont proposé l'hypothèse que la molécule d'ATP, précisément sa partie adénine, est capable de se réduire et de s'oxyder périodiquement. Dans la réduction, elle gagne un électron et un ion hydrogène et passe à la forme du radical (semi-quinone). Une partie de la molécule d'adénine prend alors l'aspect suivant:



A cette forme d'une grande basicité s'ajoute un ion H^+ de l'acide phosphorique

$$
\begin{array}{l}
NH_3^+ - \overline{O} - H_2PO_3 \\
| \\
C \\
/\backslash
\end{array}
$$

La molécule d'ADP doit se replier (la possibilité en a été démontrée par Szent-Györgyi) et alors la chaîne de deux groupements phosphate

entre en contact avec la molécule d'acide phosphorique fixée par l'adénine.

Une liaison macroergique [O ~ P] apparaît, une troisième molécule d'acide phosphorique s'ajoute à la chaîne, après quoi, la forme demi-réduite de l'adénine s'oxyde de nouveau, libérant l'hydrogène. Par conséquent, l'insertion d'un glucide entre les systèmes d'électrons π du phosphate et de l'adénine est un moyen souple de régulation de l'état énergétique de la partie amine; le mécanisme de la régulation peut agir par le rapprochement dans l'espace des parties phosphate et amine.

L'activation des molécules au moyen de variations purement configurationnelle provoquées par des facteurs quelconques agissant au moment propice élargit les perspectives d'utilisation de ces substances caractéristiques dans la formation de systèmes biologiques. Il est difficile de répondre à cette question : qu'est-ce qui est apparu d'abord sur la Terre, les composés riches en énergie, l'ARN ou les particules protéiques? Il est bien probable qu'aux ères primitives de l'évolution des formes chimiques toutes ces substances n'étaient pas telles que nous les connaissons actuellement, et ceci se rapporte au plus haut point aux protéines dont la structure peut être simplifiée par réduction de la chaîne polypeptidique. En outre, il est indubitable que ces classes de composés ont interagi, provoquant le développement simultané de structures biologiques typiques.

Portons notre attention sur des composés analogues à l'ATP parce qu'ils ont pu apparaître indépendamment des protéines et ont joué le rôle de limitateur paramétrique dans le sens indiqué plus haut.

Dans des ouvrages très intéressants, Sagan, Ponnamperuma et Mariner [3] ont montré que l'irradiation de solutions d'adénine, de ribose et d'acide phosphorique par une lumière de longueur d'onde 2 537 Å entraîne la formation d'un nucléoside, l'adénosine, et que, de plus, la présence du phosphore est nécessaire pour effectuer la synthèse de l'adénosine. En se servant de l'éthylmétaphosphate, les auteurs ont obtenu, à partir d'adénine et de ribose, des substances dont le rôle est important dans l'accumulation de l'énergie des réactions chimiques: diphosphate d'adénosine (ADP) et triphosphate d'adénosine (ATP). L'éthylmétaphosphate ne pouvait guère se trouver à la surface de la Terre en quantité requise à la période azoïque, néanmoins il n'y a aucune raison de nier que d'autres phosphates aient pu jouer un rôle analogue ou que simplement le facteur temps ait pu compenser l'absence de catalyseurs (comme le pense C. Sagan).

§ 4. Codage au moyen de matrices

Les expériences de C. Sagan et collaborateurs reposaient sur ce fait que les purines et les pyrimidines absorbent bien dans la bande de 2 600 Å ; ces longueurs d'ondes se trouvent justement dans la région du spectre dans laquelle n'absorbent pas en fait les substances qui se trouvaient dans l'atmosphère terrestre à la période azoïque (mé-

thane, ammoniac, eau, hydrogène, gaz carbonique, formaldéhyde). De cette façon, les purines et pyrimidines absorbent précisément la lumière qui leur parvient à travers cette singulière « cheminée » spectrale et c'est ce flux d'énergie qui crée l'accumulateur d'énergie extraordinairement efficace qu'est l'ATP ; plus tard, l'ATP deviendra le chaînon prépondérant dans la formation du système assurant la photosynthèse. Pourtant, la propriété la plus curieuse de certaines des structures considérées est leur aptitude à agir en qualité de matrices. C'est cette propriété qui engendra les phénomènes de réplication d'une part et de synthèse programmée de l'autre, c'est-à-dire les manifestations les plus éclatantes des corrélations codées dans la commande des paramètres. C'est aussi cette propriété qui est à la base de la création des codes supérieurs (voir plus haut).

Le principe général du codage consiste alors en ce que, sur une certaine molécule (ARN), il s'en forme une autre qui grâce à la concordance des valences et de la structure porte l'empreinte de la matrice initiale. Ce n'est pas une copie de la matrice, c'est son expression codée.

Les types de réplications élémentaires se distinguent essentiellement des biologiques. En effet, si la molécule initiale est représentée par la séquence A — B — A —, dans le cas élémentaire, il se fixera sur A, d'après le principe de complémentarité, un certain élément B, et sur B respectivement — A ; à condition que toutes les liaisons A et B aient la même énergie, nous obtiendrons visiblement $\begin{matrix} A - B \\ B - A \end{matrix}$. C'est d'après ce principe que s'accomplit, par exemple, la croissance du cristal dans une solution saturée.

Un système dans lequel sur la matrice A — B (une fois de plus, d'après le principe de complémentarité) se fixent B et A sera analogue à une matrice biologique, mais alors B est réuni à une certaine molécule β et A, à une molécule α ; les liaisons entre A et B de la matrice et B et A portant β et α sont relativement faibles, leur énergie est inférieure à celle de la liaison dans la matrice et, d'une façon générale, ce sont des liaisons d'un autre ordre. Toutefois, la complémentarité conditionne une alternance déterminée de A et B sur la matrice et un emplacement déterminé de α et β. Le code de la matrice est imposé par le site de α et β. Si ces particules se réunissent, on obtient une séquence, non pas fortuite mais codée. De plus, il est clair que toutes les propriétés de la particule obtenue dépendant de la succession de l'emplacement de α et β réfléchiront le code initial A — B.

C'est pourquoi la reproduction constante, d'une façon ou d'une autre, de la matrice initiale A — B mène au développement de tout un groupe de réactions reflétant dans une certaine mesure le site des particules dans la matrice, c'est-à-dire à un certain point « codées ». Plus ce processus avance, moins il reste de traces du code primitif, de nouveaux codes apparaissent, il se manifeste des propriétés ne dépendant pas du code primitif, si bien que l'influence de la matrice initiale sur la marche des événements chimiques disparaît pratique-

ment. C'est pourquoi on ne saurait attendre l'organisation de « toutes » les molécules sous une certaine apparence d'être vivant. La sélection des molécules et le choix de leurs interrelations codées dans les limites d'une structure dynamique cessent assez rapidement et l'évolution ultérieure des systèmes vivants se déroule très lentement en conservant les principaux groupements chimiques des machines biochimiques.

Le mode de formation des protéines dans les organismes traduit l'importance de la matrice initiale dans l'obtention des protoprotéines inconnues. En effet, il est difficile de se représenter qu'une séquence de radicaux aminoacides organisée de façon si parfaite se soit formée indépendamment d'influences organisantes quelconques qui lui étaient extérieures.

Des effets que l'on peut considérer comme matriciels sont bien connus et ne sont nullement inhérents aux seuls systèmes vivants. Dans la théorie de la catalyse la représentation de matrices complémentaires constitue, sous telle ou telle forme, la base de quelques conceptions connues. A l'ère azoïque, les matrices agissant sur la configuration des composés organiques apparus non seulement ne manquaient pas, mais étaient plutôt en excès. Des roches siliceuses, des oxydes, des sulfures, des substances organiques déjà préexistantes, tous, dans une mesure quelconque, agissaient comme des adsorbants et beaucoup d'eux, participant à des réactions catalytiques, jouaient le rôle de facteur déterminant la configuration des molécules des substances en formation (voir les données de H. Pattee [3]).

Le fonctionnement conjoint d'une multitude de matrices devait avoir pour résultat un chaos chimique. Si, en fin de compte, dans ce chaos s'esquissèrent les signes d'une évolution dirigée conduisant à des formes biologiques de structures dynamiques stables, ceci peut signaler une sorte de concurrence entre les matrices.

Le schéma suivant est possible : la matrice initiale sert de site sur lequel se forme une combinaison agissant comme matrice secondaire. Dans ce cas les catalyseurs sont d'une structure relativement simple ; ce sont, entre autres, des ions métalliques ou des complexes leur correspondant avec des ligands du type amine. La matrice secondaire fournit un produit macromoléculaire dont les molécules sont les catalyseurs de certaines réactions. Quelles sont ces réactions? Premièrement, des transformations qui ne sont nullement rattachées à la chimie de la matrice ou des produits de son activité. Un tel groupe de réactions ne contribue pas à augmenter la concentration des catalyseurs. Si la chose se bornait seulement auxdits processus, la matrice secondaire resterait sans « matière première » et ses fonctions ne pourraient acquérir l'importance d'un code prédominant.

Supposons maintenant que les catalyseurs apparus sur la matrice secondaire agissent essentiellement sur des produits similaires formés sur les matrices analogues ou dus aux réactions non catalytiques de décomposition de ces produits. Dans ce cas, l'ensemble des réactions catalytiques augmente la concentration des composés jouant le

rôle de matière brute, c'est-à-dire de substrat initial pour l'activité de la matrice, et cette dernière produira des catalyseurs et le matériau qui fournira la matière première.

Tout ceci rappelle en partie le travail d'une usine de production d'acide sulfurique par le procédé de contact; la majeure partie de la production est livrée à l'utilisateur et une certaine partie reste à l'usine pour absorber l'anhydride sulfurique formé. L'évolution chimique qui s'est déroulée, sans aucun doute, des millions d'années dans les mers, les océans, les bas-fonds a eu pour résultat que l'océan de la période azoïque s'est gorgé de fragments de molécules formées sur les matrices primitives et secondaires et que, de plus, il s'est enrichi en catalyseurs qui assuraient le fonctionnement des matrices secondaires produisant ces mêmes catalyseurs. En effet, quiconque entreprend l'étude de l'enzymologie est étonné par la ressemblance extraordinaire entre protéines et enzymes. Les enzymes sont adoptés à des réactions dans lesquelles, d'une façon ou d'une autre, la molécule protéique se trouve remaniée. Les molécules de glucides, de lipides ne sont pas des particules étrangères, elles entrent aussi dans la composition des structures subcellulaires. C'est pourquoi l'on peut dire que l'organisme ne se recrée pas de nouveau à partir de molécules élémentaires, mais que plutôt il assemble une construction dynamique complexe à partir de pièces « usagées »*.

L'existence de bactéries autotrophes a servi de base aux hypothèses du rôle primordial des réactions élémentaires (van Nil). Il est plus probable que l'existence des autotrophes est l'illustration des immenses possibilités des catalyseurs protéiques; leur « éventail » catalytique est plus large qu'il ne le faut pour les besoins minimaux de la biogénèse.

Dans tous ces raisonnements une question reste ouverte; c'est celle du renouvellement des matrices mêmes. On ne peut guère admettre que le passage de matrices primitives quelconques, probablement relatives aux minéraux siliceux, à des micromolécules organiques plus parfaites se soit accompli rapidement avec un petit nombre de stades. Il est encore moins probable que l'on puisse reproduire ce bon chemin en des intervalles de temps susceptibles d'être observés; la vie n'aurait pas eu de chances de se développer si les matrices secondaires formées (ou d'un ordre plus élevé) ne se reproduisaient pas d'une autre façon. Or, elles doivent se reproduire, car il s'agit tout le temps de systèmes dynamiques et aucun d'eux (matrices, biocatalyseurs, structures protéiques) ne sont équilibrés thermodynamiquement et ne peuvent conserver leurs propriétés indéfiniment longtemps.

Le principe du codage a sans doute joué ici un de ses rôles les plus brillants. Les molécules de matrices d'ADN possèdent la faculté de

* Dans l'organisme, chaque atome d'une pièce peut s'échanger avec un autre identique, le plan de structure tout entier de la pièce restant le même.

s'autoreproduire dans les systèmes renfermant le matériau requis et des catalyseurs. Il est difficile de dire si les formes primitives des matrices étaient analogues ou non à l'ADN que nous connaissons, mais leur faculté de se reproduire en fixant, d'après le principe de complémentarité, des corps analogues aux nucléotides ne doit pas être mise en doute.

Il est difficile de résister à la tentation d'attribuer à la « sélection » une fonction décisive dans la chimie de la biogénèse ; sans accorder à ce principe trop de responsabilité, il faut cependant reconnaître que si la sélection s'est manifestée à un stade quelconque du passage de l'inerte au vivant, c'était au stade de la formation des matrices dans lequel les matrices susceptibles de s'autoreproduire devinrent prépondérantes.

Il semble raisonnable d'attribuer à la sélection également le rôle d'instrument permettant à un nombre réduit de substances, dont les protéines, de former des membranes macroscopiques et différentes structures membraneuses qui servirent de carcasse commode aux enzymes agissant par la suite.

Par conséquent, la géométrie spécifique, c'est-à-dire le code spatial, dispose en pratique de potentialités illimitées d'élargissement et de complication.

Les structures dynamiques, précurseurs des systèmes biologiques, sont d'abord apparues sous l'influence d'un code primitif de quelques matrices originelles, puis sont venues les matrices secondaires, à proprement parler, les protoprotéines dans lesquelles a joué un rôle immense l'alternance de fragments déterminés ; le code se compliquait notablement. Leur association avec la substance régulant les effets énergétiques des réactions, l'ATP, élargit les possibilités de synthèse des polypeptides. Le stade suivant, ce sont déjà les membranes, c'est-à-dire des macrostructures, elles représentent un code éminemment spécifique, orientant les réactions de façon à mettre en évidence un code déjà temporel : les catalyseurs agissent suivant un ordre de succession optimal.

Encore un pas dans la voie du codage. Les cultures formées sont telles qu'elles peuvent remplir une fonction des plus importantes dans un codeur encore plus perfectionné, la fonction de régulation.

Au chapitre suivant, nous discuterons les questions de régulation dans les systèmes biologiques.

I. Medvédev [7] dans son livre *Mécanismes moléculaires et génétiques de l'évolution* fait remarquer que la « mémoire moléculaire-génétique de la cellule est le système de commande de l'évolution », c'est-à-dire les particularités spécifiques incluses dans ADN et ARN ne se manifestent pas seulement dans l'entretien des fonctions requises de la cellule mais commandent aussi toute l'évolution du système biologique. Ce processus est le déploiement dans le temps des systèmes de commande codés inscrits dans ADN et ARN. La singularité essentielle de l'organisation des matrices nucléiques croissant à partir des originelles consiste en ce que, dans quelque structure que

ce soit, formée à partir des matrices initiales, les processus paramétriques ne peuvent réprimer le système de régulation codé. Si le programme renfermé par les matrices comprenait une erreur quelconque et si, à un certain degré de l'évolution, l'apparition de flux puissants de masse ou d'énergie non susceptibles d'être régulés devenait subitement possible, tout le système se serait détruit et tout aurait été à refaire du « commencement ». Il est probable que d'innombrables « essais » ratés ont été le prix payé par la Nature pendant des milliards d'années pour obtenir un résultat unique qui s'exprima par l'apparition d'une forme stable de structure dynamique, autrement dit, la Vie.

La matrice essentielle que nous puissons actuellement étudier, l'acide désoxyribonucléique (l'ADN), est constituée de molécules en chaîne dans lesquelles les groupes acide phosphorique alternent avec des groupes glucide (le ribose dans l'ARN et le désoxyribose dans l'ADN) ; de plus, aux fragments glucide sont fixées des bases organiques: adénine (A), cytosine (C), thymine (T), guanine (G) dans l'ADN et adénine, guanine, cytosine et uracile (U) dans l'ARN.

La propriété remarquable de la complémentarité, grâce à laquelle des liaisons hydrogène apparaissent entre les bases correspondantes, se manifeste en ce que deux molécules d'ADN voisines sont liées par l'intermédiaire des bases couplées T-A et C-G de façon à former une double hélice.

La polymérase contribue à déplier l'hélice en chaînes isolées, si le milieu contient des nucléotides tout « prêts » (composés du type base-glucide-phosphate), en raison du principe de complémentarité, ils viennent s'attacher aux bases des chaînes isolées. Il en résulte de nouveau la formation d'une double hélice d'ADN ; c'est en cela que consiste l'autoreproduction de l'acide désoxyribonucléique — la reproduction d'un code chimique déterminé.

Il importe de souligner que la capacité de reduplication n'est pas tant la propriété de la molécule d'ADN même que la particularité caractéristique de tout le système ADN, bases, enzymes.

Admettons qu'à l'une des branches d'ADN viennent s'ajouter, lors de son déroulement, des nucléotides comprenant la ribose, d'après le même principe A-T(U), G-C. Alors, si sous l'influence des enzymes ces nucléotides s'unissent l'un à l'autre, il se forme une molécule d'ARN qui se détachera de l'ADN comme d'une matrice et aura ses bases A. U. G, C disposées dans un ordre homologue à celui de la matrice d'ADN, c'est-à-dire là où dans la matrice se trouvait A, il y aura U dans l'ARN ; là où il y avait G, il y aura C (ARN messager).

Dans les cellules l'ADN se concentre dans le noyau. L'ARN se forme sur lui, c'est sa « transcription ». Dans la suite, l'ARN joue un rôle capital dans la synthèse des protéines, le principe de complémentarité se manifestant là aussi. La masse moléculaire de l'ARN varie dans les limites de 20 000 à 2 000 000 et peut contenir de 60

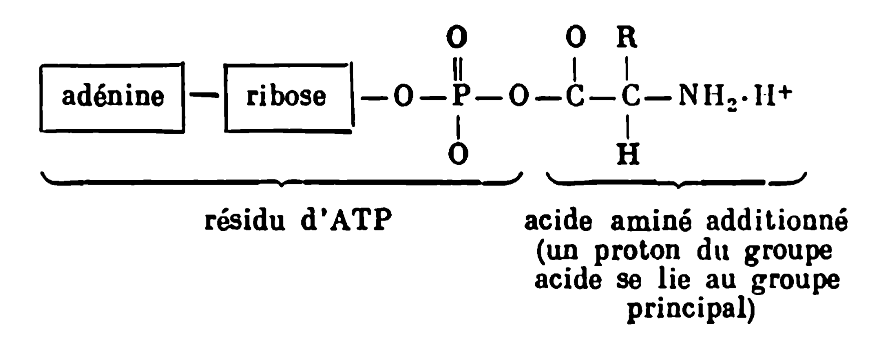
à 6 000 nucléotides. La masse moléculaire de l'ADN varie de 100 000 à 120 000 000 (peut-être même plus). Une cellule peut contenir jusqu'à 25 000 de ces molécules géantes.

§ 5. Synthèse protéique

Il y a, dans la synthèse protéique, deux aspects également importants: l'aspect chimique et l'aspect structural.

La tâche chimique de la synthèse consiste à fixer par l'intermédiaire de liaisons peptidiques —NH—CO— différents acides aminés dans un ordre rigoureusement déterminé.

Le problème structural découle directement du problème chimique: il faut répartir certains dispositifs accessoires de la cellule de façon que les acides aminés en se réunissant conservent l'ordre assigné. C'est là qu'intervient la complémentarité des bases. Chacun des aminoacides prédestinés à la synthèse commence par s'unir à l'ATP sous l'influence d'un enzyme spécial en détachant deux radicaux acide phosphorique (groupes pyrophosphate) et il se forme ce qu'on appelle un aminoacyladénylate:



Le sens de la formation de cette molécule consiste en ce qu'elle est riche en énergie; or, la synthèse des protéines est un processus qui se déroule avec absorption d'énergie; lors de la formation d'aminoacyladénylate d'ATP la réaction de synthèse se trouve « nantie » d'énergie.

Chaque acide aminé exige un enzyme spécifique catalysant la réaction avec l'ATP. Il est possible que dans le système catalytique réalisant l'activation des acides aminés participe un composé de cobalt, la cobalamine ou vitamine B_{12}. Il doit y avoir en tout non moins de 20 enzymes de cette sorte, étant donné que 20 aminoacides différents entrent dans la composition des protéines.

Le deuxième stade de la synthèse consiste dans la fixation d'un aminoacide activé sur un ARN particulier de faible masse moléculaire, qui transfère l'acide aminé au site de la synthèse. Il s'appelle pour cette raison ARN de transfert (ou ARN soluble), ARNt; il y a 20 espèces d'ARNt (d'après le nombre des acides aminés). A l'extrémité de la molécule d'ARNt se trouvent des hydroxyles (riboses) sur lesquels se fixe l'aminoacide activé.

ARNt transfère (sous la forme d'aminoacyl ARNt) l'acide aminé sur la « matrice » (support de l'information). La matrice est également un ARN d'une plus grande masse moléculaire (ARN messager ou ARNm) *. Tout le sens de cette synthèse ordonnée consiste en ce que chaque ARNt porte au point d'attache de sa molécule à l'ARNm un groupe spécifique de trois bases, par exemple AGU ou GGG, etc. Or, comme A s'unit seulement à U (dans l'ARN) et G à U, chaque ARNt avec l'acide aminé qu'il transporte se fixe en un site rigoureusement déterminé d'ARNm. Donc, à chaque acide aminé correspond un code de trois lettres (sur quatre: AGCU) et à chaque code correspond un site rigoureusement déterminé sur la matrice.

L'étape terminale de la synthèse consiste dans la fixation de tous les acides aminés sur la matrice par l'intermédiaire d'enzymes spécifiques et dans le détachement d'une molécule de protéine toute prête. Ainsi, trois nucléotides déterminent — « codent » — la position d'un acide aminé (plus exactement d'un radical aminoacide) dans la chaîne polypeptidique formée sur la matrice polynucléotidique.

Ici le « code » est déjà employé dans un certain sens biochimique, c'est-à-dire que trois nucléotides déterminés sont le symbole d'un aminoacide déterminé. Dans un sens plus large le code traduit une séquence d'influences temporelles ou spatiales déterminées sur le système ou d'une partie du système sur une autre. L'évolution de rapports rigoureusement spatiaux, c'est-à-dire structuraux, entre la matrice et les nucléotides est l'expression du rôle prépondérant de la partie codée de l'action du nucléotide sur la matrice. Le résultat de l'association des acides aminés sur la matrice est une protéine.

§ 6. Acides aminés

Les acides aminés se sont avérés un matériau indispensable pour former les systèmes vivants. Ils se combinent d'une façon relativement facile, car ils possèdent des groupes carboxyle et amine capables de former une liaison peptidique. 20 α-aminoacides se sont trouvés impliqués dans la synthèse des polypeptides d'intérêt biologique, c'est-à-dire des protéines. La formule générale de tous ces acides aminés est très simple:

$$\begin{array}{c} NH_2-\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}-COOH \end{array}$$

où le radical R peut être un méthyle, isopropyle, phényle, etc. Comme les molécules d'acides aminés renferment des groupes acides (COOH) et basiques (NH_2), ils forment aisément des ions dipolaires appelés

* Il existe encore un ARN dit ribosomique qui fixe dans les ribosomes l'ARNm jouant le rôle de support pour ce dernier.

ions amphotères:

$$R-CH\begin{cases}COO^-\\ NH_2\cdot H^+\end{cases}$$

La molécule de glycine $H-\underset{\diagup\ \diagdown \atop H\quad NH_2}{C}-COOH$ ne renferme pas d'atome de carbone asymétrique, mais les autres acides aminés en contiennent. Par exemple, la molécule d'alanine

$$\begin{array}{c} COOH \\ | \\ H_2N-C-H \\ | \\ CH_3 \end{array}$$

ne possède ni centre ni plan de symétrie; les deux configurations de cette molécule

$$\begin{array}{c} COOH \\ | \\ H_2N-C^*-H \\ | \\ CH_3 \end{array} \quad \text{et} \quad \begin{array}{c} COOH \\ | \\ H-C^*-NH_2 \\ | \\ CH_3 \end{array}$$

sont l'une envers l'autre comme un objet envers son image spéculaire, elles ne peuvent être superposées par aucune opération et sont, pour cette raison, des isomères optiques. L'atome de carbone asymétrique est marqué d'un astérisque.

Les aminoacides naturels ont une activité optique. C'est une particularité caractéristique du monde vivant où l'asymétrie est un signe prédominant (Vernadski). Les propriétés biologiques des isomères optiques diffèrent. Ainsi, il n'est pas indifférent pour les microorganismes que le milieu nourricier contienne des substances dextro ou lévogyres. Dans ce cas, un des isomères peut même exercer une action toxique. La conservation de son asymétrie par l'organisme et sa tendance à éliminer les mélanges racémiques marquent un degré élevé d'organisation géométrique de la matière vivante.

A la surface de la Terre primitive il pouvait y avoir des conditions dans lesquelles une forme avait plus de chance de naître que d'autres.

Ainsi, on a indiqué que la lumière solaire agissant sur les substances organiques à l'ère azoïque avait pu provoquer l'accumulation de substances lévogyres, étant donné que la lumière colorée possède un excédent de composant à polarisation circulaire droite. Une telle lumière est plus fortement absorbée par les isomères gauches et entraîne graduellement la séparation des mélanges racémiques. Des cristaux droits et gauches de quartz catalysent différemment les réactions où prennent part des isomères optiques; il peut y avoir encore d'autres moyens de séparation de mélanges racémiques.

Etant donné qu'une molécule asymétrique possède une réactivité différente envers les isomères optiques, on peut, d'une façon générale, comprendre pourquoi l'asymétrie d'une espèce s'est consolidée. Les

avantages qu'ont acquis en fait les formes lévogyres étaient probablement dus au hasard : elles sont apparues plus tôt, se sont mieux stabilisées et ont étouffé les autres formes.

§ 7. Certaines propriétés des protéines

Les molécules protéiques résultent de la réunion de molécules d'acides aminés de façon que le groupe NH_2 d'une molécule interagisse avec le groupe COOH d'une autre. Les maillons de la chaîne formée sont réunis par le pont

$$-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-\underset{\underset{H}{|}}{N}-$$

caractérisant les polypeptides,

$$HOOC-\underset{\underset{R_1}{|}}{CH}-NH_2+HOOC-\underset{\underset{R_2}{|}}{CH}-NH_2=$$

$$=H_2O+HOOC-\underset{\underset{R_1}{|}}{CH}-NH-CO-\underset{\underset{R_2}{|}}{CH}-NH_2$$

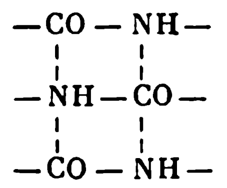
Dans les protéines on rencontre des α-aminoacides (dont les groupes NH_2 et COOH sont situés sur un seul et même atome de carbone) de vingt espèces différentes. On remarquera le caractère de la liaison entre les groupes CO et NH dans les protéines. Ce lien réunissant les résidus d'acides aminés dans les polypeptides renferme deux électrons π du groupe CO et une paire d'électrons de l'atome d'azote. Les électrons forment un système conjugué. Il en résulte que la liaison carbone-azote ne peut plus être considérée comme une liaison simple, elle est double au moins à 40 % (d'après l'évaluation d'A. et B. Pullman). En raison de la conjugaison des orbitales indiquées, la liaison est raccourcie (sa longueur est égale à 1,32 Å) et, ce qui est particulièrement important, le groupe CO — NH acquiert une structure plane.

La perte de la possibilité d'une rotation libre autour de la liaison azote-carbone engendre l'apparition d'une isomérie *cis-trans* de façon que les isomères *trans* sont plus stables et que c'est eux précisément que l'on rencontre dans la plupart des protéines. Comme la rotation autour des liaisons du groupe (CO — NH)-atomes de carbone est possible, la configuration des molécules protéiques doit représenter une chaîne dans laquelle alternent des éléments plans (CO — NH) et des chaînons souples. En fait, la structure se consolide en partie aux dépens des liaisons hydrogène de l'azote et de l'oxygène et prend la forme d'une hélice. C'est à L. Pauling, à J. Watson et F. Crick, auxquels les recherches dans ce sens ont apporté une notoriété mondiale, que l'on doit la découverte de la spiralisation de la chaîne polypeptidique.

Cette hélice n'est pourtant qu'une structure secondaire de la protéine. Il en existe une tertiaire; les causes de sa formation résident dans l'apparition de liaisons de diverses natures. Ce sont des liaisons formées par des ponts disulfures apparus en enlevant l'hydrogène à des résidus de cystéine ; les liaisons de Van der Waals agissant entre les groupes hydrocarbonés ; les forces d'attraction électrostatique entre les groupes COO^- négatifs et les groupes amines protonisés, les liaisons hydrogène dans les chaînes latérales, etc.

D'une façon générale, toutes ces liaisons sont assez faibles, mais en agissant conjointement, elles stabilisent la configuration spatiale très compliquée des protéines. Ces particularités structurales des protéines conditionnent le « relief » chimique capricieux de la surface de leurs molécules géantes. Les groupes d'atomes éloignés dans la chaîne polypeptidique se trouvent rapprochés. Les combinaisons de radicaux aminoacides qui se forment alors agissent, dans de nombreux cas, comme des centres actifs de catalyse. Ce phénomène est si répandu que certains biochimistes considèrent que, d'une façon générale, toute protéine est un catalyseur.

L'état des électrons des protéines est une question intéressante. Szent-Györgyi a émis l'opinion que la protéine doit être capable de transmettre des excitations électroniques à de grandes distances. Les premiers calculs des intervalles entre les bandes occupée et de conduction reposaient sur l'hypothèse que les électrons peuvent se déplacer suivant les liaisons hydrogène jouant le rôle de ponts entre les chaînes polypeptidiques. Il n'existe pas d'autre voie, étant donné que la chaîne polypeptidique ne renferme pas de liaisons conjuguées



L'évaluation approchée de l'intervalle entre ces bandes a montré qu'il était égal à 0,3 eV. Un calcul plus précis a donné une valeur encore plus grande, égale à peu près à 1 eV. De ce point de vue, les protéines doivent être des isolants. Il est vrai que les potentiels d'ionisation de certains atomes dans la chaîne peptidique sont un peu inférieurs aux valeurs correspondantes pour certains acides aminés, mais c'est déjà un phénomène d'un autre ordre. Donc, les protéines ne sont pas des systèmes conjugués. Cela semble assez inattendu après tout ce qu'on a appris sur l'importance de la conjugaison en biologie.

Mais pour accomplir des fonctions vitales diverses, certains systèmes électroniques de substances de la cellule ne doivent pas être tous reliés par des conducteurs électroniques. La tâche majeure de concordance et de régulation de l'activité des enzymes, des transmetteurs et autres composants plus complexes de la cellule exige, qu'en plus des conducteurs, il existe aussi des isolants permettant à une certaine

partie de la molécule de conserver l'état assigné et autorisant d'autres possibilités d'action en dehors des influences électroniques (par exemple, la déformation mécanique de la molécule ou le transfert d'un groupe).

Les complexes divers formés par les protéines avec de petites molécules ne renferment ordinairement qu'un nombre restreint de ces molécules sur la molécule protéique; en tout cas, il ne s'agit pas de la possibilité de former quelque chose de semblable à une couche monomoléculaire, comme il arrive dans l'adsorption sur des adsorbants inorganiques. Ainsi, la testostérone (d'après Levedal et Perlmutter) se fixe sur l'albumine de façon qu'il y ait, par molécule protéique, 5-6 molécules de testostérone, l'énergie de fixation étant de 6 kcal/mole environ [8].

On suppose que la tyrosine prend part à la fixation de façon qu'une molécule de testostérone se place parallèlement au cycle du groupe tyrosinique et que les groupes CO ou OH de la testostérone interagissent avec le groupe phénolique. Dans de tels phénomènes, le degré de spécificité est si élevé que même les isomères optiques des inhibiteurs exercent une action inhibante différente. Les ions métalliques ne se fixent également que sur un petit nombre de centres. Pour l'albumine sérique on trouva que sa molécule peut fixer 8 ions calcium ou magnésium ou 16 ions cuivre, l'énergie de fixation de chaque ion suivant étant inférieure à celle du précédent, comme on l'observe dans les combinaisons complexes. La même albumine peut fixer 24 molécules de phénylbutyrate, 22 molécules de méthyle orange, etc.

Nous avons montré que la catalase fixe des molécules d'histidine et de tryptophane en baissant fortement son activité, bien que les molécules fixées n'inhibent pas les fonctions de l'hème du groupe actif de la catalase. Par conséquent, la protéine ne représente pas une pelote désordonnée de chaînes peptidiques; son organisation spatiale est rigoureusement déterminée par les tâches auxquelles elle est destinée.

On est parvenu récemment à synthétiser une protéine, la ribonucléase. Cette protéine est composée de 124 radicaux aminoacides et, par conséquent, sa molécule est beaucoup plus complexe que la molécule d'insuline (78 radicaux), dont la synthèse avait été considérée à juste raison comme un éclatant succès.

L'étude de la formation d'une énorme chaîne polypeptidique de protéine qu'on avait fait croître petit à petit à la surface d'un adsorbant (polymère) montra que la chaîne formée s'enroule d'elle-même en pelote formant une structure tertiaire caractéristique.

En 1965, les savants anglais sont arrivés à établir la structure d'une molécule protéique donnée d'une activité enzymatique, le lysozyme. Le lysozyme a des propriétés bactéricides. Cette substance est apparemment un des moyens importants de défense chimique de l'organisme contre diverses maladies infectieuses; elle est contenue surtout dans le mucus nasal (c'est là que Flemming la découvrit en 1922),

dans les secrétions lacrymales et sudoripares et dans presque tous les liquides de l'organisme.

La molécule de lysozyme renferme 129 acides aminés disposés en partie selon le type hélicoïdal alpha, mais principalement de manière à former un fil allongé dessinant une boucle dont la configuration est maintenue par des liaisons disulfure et hydrogène. Le lysozyme scinde un polysaccharide entrant dans la composition de la paroi cellulaire de la bactérie, provoquant son hydrolyse suivie de la destruction de la paroi. North, Philipps et Black ont appliqué l'analyse aux rayons X des cristaux de lysozyme et, dépensant de grands efforts pour déchiffrer des clichés radiographiques compliqués, sont arrivés à la conclusion qu'au cours de la catalyse la molécule de polysaccharide tombe dans une sorte de fente de la molécule de protéine-enzyme et à l'intérieur de cette fente, subissant l'action de parties de la molécule de l'enzyme spécifiquement disposées, se désagrège. Dans ce cas, l'accord géométrique impeccable de l'enzyme avec le substrat joue un rôle décisif. L'étude de la structure a été faite avec des cristaux de lysozyme dont les propriétés catalytiques ne sont pas notablement modifiées par la cristallisation.

A l'heure actuelle, on se livre dans plusieurs laboratoires à des recherches ayant pour but d'établir la succession exacte des radicaux aminoacides dans les ARN de transfert. Il y a peu, un groupe de chercheurs sous la direction d'A. Baïev a terminé avec succès l'investigation de l'ARNt transportant la valine. Pour donner une idée tout à fait superficielle de la difficulté de tels travaux, il suffit de dire que de 700 kg de levure (matière initiale) on n'obtient qu'environ 600 mg de produit à étudier.

CHAPITRE III

LA CATALYSE DANS LES SYSTÈMES BIOLOGIQUES

§ 1. Transfert de masse dans les systèmes biologiques. Lois générales

La nature dynamique des systèmes biologiques se manifeste particulièrement au cours de transferts de masse. Le renouvellement continu de tous les éléments structuraux de l'organisme signifie qu'un échange de masse avec le milieu environnant se produit aussi dans le cas où la masse totale de l'organisme reste constante. Si la masse d'une population ou d'un individu augmente, le transfert de masse du milieu au système biologique peut devenir plus intense : il suffit de rappeler sur quelle échelle se déroule sur Terre la photosynthèse qui produit environ $6 \cdot 10^{11}$ tonnes de matière organique par année.

Comme dans les échanges de masse la composition des systèmes biologiques reste invariable, ces systèmes choisissent les substances qui leur sont indispensables et les soumettent à des opérations chimiques déterminées, c'est-à-dire réalisent un codage chimique. L'échange de masse est entièrement subordonné au codage chimique. On aurait du mal à se représenter de quelle façon un certain assortiment de molécules pourrait diriger en permanence la marche de la transformation chimique suivant la voie assignée si ces molécules même disparaissaient entièrement dès les premières étapes de la réaction. Apparemment, il doit rester quelque chose après la transformation chimique et c'est ce « quelque chose » qui conditionne la répétition de la réaction. Nous parvenons à la conclusion toute naturelle de l'inéluctabilité de l'insertion de processus catalytiques dans la marche générale du métabolisme.

Les catalyseurs mêmes ne doivent pas être absolument invariables; ce qui est exigé d'eux, c'est qu'ils varient avec une lenteur relative.

La nature dynamique des systèmes catalytiques de l'organisme permet de parler de catalyseurs d'un type particulier, qu'il conviendrait d'appeler quasi-catalyseurs. Un vrai catalyseur classique doit accomplir un cycle et sortir de la réaction tel qu'il y est entré; ceci correspond parfaitement à l'expérience quand il s'agit des plus simples catalyseurs, les ions iode, par exemple, qui catalysent la décomposition du peroxyde d'hydrogène ou les ions métalliques dans la catalyse de la transformation *ortho-para* de l'hydrogène. Plus est simple la structure du catalyseur, moins il est probable qu'après la réaction il reprenne un état similaire à l'originel.

L'expérience pratique atteste que la durée de vie de la plupart des catalyseurs est limitée. Les diverses modifications de caractères physique et chimique qu'ils subissent entraînent une chute appréciable

de leur activité au cours de la réaction catalysée. Cette circonstance est considérée comme un phénomène accessoire indésirable qu'il est, autant que possible, nécessaire d'écarter.

Cependant, les catalyseurs naturels se renouvellent continuellement et, dans la norme, leur désagrégation est compensée par une synthèse régulée. L'évolution biologique a conduit, en plusieurs millions d'années, au développement de structures de degrés supérieurs mais les chaînons essentiels des systèmes biochimiques se sont très peu modifiés et, autant qu'on puisse en juger, aucun signe de consolidation des enzymes n'est observé.

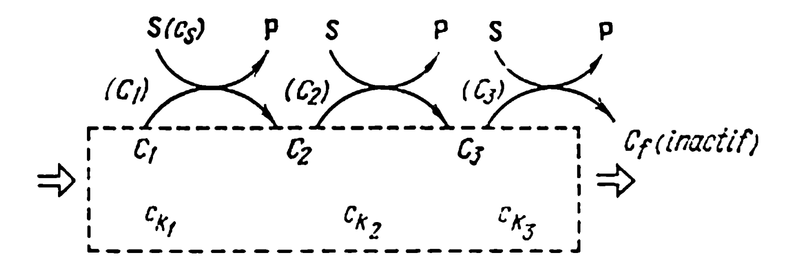
On peut en conclure que la labileté de l'enzyme n'est probablement pas une propriété fortuite, mais une particularité dont la conservation a une certaine signification de principe.

Supposons que le catalyseur soit entré en réaction avec le substrat et ait formé un certain produit intermédiaire. Quand nous considérons l'état transitoire de ce produit, nous devons exiger, dans le cas de la catalyse classique, que les processus de l'état transitoire s'achèvent non seulement par la formation du produit final, mais obligatoirement aussi par la régénération du catalyseur. Si l'on remplace cette restriction par l'exigence que se forme, à côté de la substance finale, une autre substance différente du catalyseur, il apparaît plus de possibilités dans le choix des substances assurant la transformation rapide des molécules initiales en molécules finales. Imposons au produit en lequel se transforme le catalyseur une seule exigence : ce produit doit réagir avec la substance initiale en formant la même substance finale.

Le système catalytique

$$C_1, C_2, C_3, \ldots, C_f$$

représente ainsi une suite de substances qui résultent l'une de l'autre par la réaction catalysée de transformation du substrat en un produit final $S \to P$



Chacun des termes de cette suite est caractérisé par des valeurs individuelles de l'entropie d'activation et d'enthalpie d'activation. Certaines de ces caractéristiques peuvent être moins, d'autres plus favorables à la réaction, mais la réalisation d'états actifs d'une courte durée de vie non seulement assure le niveau d'activité de la réaction avec le substrat, mais encore rend ces états incapables de participer à des processus accessoires exigeant plus de temps pour leur dévelop-

pement. L'afflux continu de formes fraîches d'enzyme entretient tout le système quasi catalytique dans un état stationnaire ou presque *.

Bien entendu, le nombre de transformations de chaque forme n'est pas nécessairement égal à l'unité : la résolution de ce problème est rattachée à la nature des modifications qui se produisent dans la molécule du biocatalyseur après son interaction avec le substrat.

La conception développée dans [9] de la nature quasi catalytique des enzymes peut être confrontée aux vues de Koshland estimant que les molécules de l'enzyme subissent une déformation profonde lors de leur interaction avec la molécule du substrat ; de plus, après la catalyse, la structure de l'enzyme se reconstitue. Plus vraisemblable est l'hypothèse que, dans le cas général, la reconstitution n'a pas lieu mais que, graduellement, le catalyseur s'altère de plus en plus.

Dans chaque réaction de ce schéma la constante de vitesse peut s'exprimer par l'équation de la théorie du complexe transitoire.

Dans le cas idéal

$$k_i = \frac{kT}{h} e^{\Delta S^*/R} e^{-\Delta H^*/RT}.$$

Supposant que la réaction s'accompagne d'une décomposition partielle du catalyseur et que, en fait, l'entropie d'activation soit égale à $\Delta S^* + \sigma$, où σ est une grandeur supplémentaire rattachée à ce que le catalyseur n'est pas revenu à son état initial, et supposant que les valeurs de σ pour toutes les formes C_1, C_2, C_3, . . . soient à peu près égales, on obtient :

$$V = \sum k_i' C_k C_s = \frac{kT}{h} e^{\sigma/R} \sum K_i C_k C_s,$$

autrement dit, la vitesse globale de la réaction augmente de $e^{\sigma/R}$ fois en comparaison du cas idéal. Sans faire aucune supposition sur les particularités entropiques ou énergétiques de divers stades, on peut affirmer que la vitesse globale de la réaction avec participation d'un quasi-catalyseur peut différer de la vitesse de la réaction avec un catalyseur idéal d'un facteur $e^{-\nu/RT}$, où ν est la variation du potentiel isobare (pour p et T constants) répondant à la décomposition du catalyseur ou bien le facteur de décomposition, si celle-ci favorise l'accélération de la réaction.

---

* Si l'enzyme ne fonctionne pas dans les conditions normales pour lui, il perd rapidement son activité. Ceci signifie que dans des conditions statiques la structure dynamique se désagrège sous l'influence de processus sans importance pour elle tant qu'elle se trouvait dans le « flux » se renouvelant sans cesse.

Bien entendu, même un enzyme fonctionnant normalement peut se décomposer suivant diverses voies, mais la voie qui répond à la fonction catalytique se compose du plus grand nombre de stades actifs.

C'est pourquoi on dit parfois que l'activité catalytique conserve l'enzyme mieux que s'il restait « sans travail ». Dans la réalité, elle nous permet d'observer une succession d'états actifs de l'enzyme et empêche le développement d'une multitude de processus accessoires lents en rapport avec l'inactivation.

Si les valeurs de v_i sont différentes suivant les stades, la grandeur v est la valeur moyenne de la variation du potentiel isobare. La question de savoir si v est plus grande ou moins grande que zéro n'a pas de réponse univoque. Si v est positive, nous avons une conjugaison énergétique dans ce sens que la réaction

$$S \rightarrow P$$

est une source de travail pour la transformation $C_1 \rightarrow C_2$, etc.

Or, si v est négative, le processus est quasi catalytique et la décomposition du catalyseur apporte sa contribution thermodynamique à l'importance de la variation du potentiel isobare d'activation. Le sens biologique de l'action d'un tel système consiste en ce que le catalyseur-enzyme « meurt » non pas en raison de la fragilité qui lui est inhérente (c'est-à-dire à cause d'une certaine imperfection de structure), mais parce que sa destruction est une source d'activation complémentaire, le dynamisme de la structure contribue aussi à la catalyse.

En quoi consiste la modification du biocatalyseur, que devient-il au cours de la catalyse, nous en savons encore très peu de choses. Les catalyseurs changent avec une lenteur relative et la complexité de leur structure permet de croire que d'insignifiantes perturbations de cette structure peuvent rester longtemps inapparentes pour les moyens de recherche dont on se sert ordinairement.

Le point d'attache de la molécule du substrat est l'arène de la plus grande activité chimique. Probablement que c'est en ces zones que se concentre le processus de modification d'état ; tout au moins, pour les enzymes héminiques, il est notoire que l'hème est soumis à une importante décomposition dans les réactions catalytiques. Les recherches sur les groupes actifs des enzymes protéolytiques ont conduit à des conclusions plus ou moins sûres quant à la composition de ces groupes, mais il n'y a aucune raison d'affirmer que les composants des groupes actifs se trouvent à des distances rigidement fixées les uns des autres. Au contraire, d'après toutes les données, le substrat est capable d'« organiser » la structure requise du centre catalytique. Il en découle que les états initiaux dans le groupe actif peuvent différer, c'est-à-dire qu'il est capable de passer par plusieurs états propres à la catalyse. Les modifications peuvent se produire non seulement dans les structures primaire, secondaire et tertiaire, il est parfaitement logique de supposer que même la structure quaternaire, d'une grande importance pour la catalyse, peut prendre part au processus quasi catalytique.

Dans la structure des enzymes, ce qui frappe avant tout c'est l'utilisation complète de la forme macroscopique. Probablement que toutes les possibilités offertes par la structure en chaîne de la macromolécule, dans laquelle sont incorporés des fragments de sites actifs, sont épuisées dans les structures biologiques. Si nous nous demandons de quelles possibilités doit-il s'agir concrètement, la réponse sera : de la régulation. Les buts de la régulation sont favorisés par

1) l'enroulement des chaînes en pelote rapprochant les groupes actifs et contribuant à répartir de façon appropriée les groupes fixateurs ;

2) la formation de détails macroscopiques de la configuration tels que creux et « fentes » dans les molécules géantes ;

3) l'apparition de structures constituées de sous-unités, l'activité dépendant du nombre de ces sous-unités ;

4) la formation de complexes enzymatiques dans lesquels les sous-unités diffèrent par leur nature de façon que l'activité est déterminée par un assortiment unique en son genre de ces sous-unités ;

5) la formation dans les systèmes biocatalytiques de fragments capables d'accomplir des mouvements dirigés, facilitant la marche de la catalyse ;

6) la grande « souplesse » de certaines liaisons ayant pour conséquence que la déformation due à la fixation de l'inhibiteur en un site de la molécule de l'enzyme provoque une modification structurale dans un autre (effets qui, comme on le suppose, sont à la base de l'inhibition allostérique) ;

7) la variation de l'activité par addition ou soustraction de fragments de molécules entiers, « ouvrant » ou bloquant les sites actifs (comme on l'observe avec la trypsine) ;

8) l'incurvation des macromolécules facilitant les contacts entre les groupes riches en énergie et ceux qui participent directement à la catalyse.

Nul doute que l'on puisse encore énumérer d'autres fonctions pour l'accomplissement desquelles le type macromoléculaire de structure des catalyseurs protéiques s'est avéré d'une importance majeure.

Ainsi, le passage des petites molécules aux molécules polymères a marqué l'accès à une région où les codages peuvent s'accomplir par des procédés tout à fait différents et où le nombre des opérations codées augmente considérablement.

§ 2. Codage chimique dans les enzymes

Les enzymes catalysent une multitude de réactions diverses. On remarquera les causes pour lesquelles le nombre des enzymes est élevé et atteint déjà des milliers. C'est que l'enzyme ne catalyse pas des transformations complexes quelconques incluant la rupture et la formation de liaisons. Chaque enzyme accomplit un travail relativement simple sur la chaîne de fabrication que forment les processus métaboliques, et seuls les résultats de l'activité d'ensemble du système enzymatique s'expriment par la transformation radicale des molécules initiales des substrats. La création de quelques enzymes, dont chacun est destiné à la résolution d'un problème particulier, s'avère plus simple que la construction d'un seul accomplissant tout le travail en une seule fois. Au cours de l'interaction, les atomes du catalyseur et les atomes du substrat sont reliés par des forces faibles résultant de la formation de liaisons covalentes, souvent ce sont

des liaisons hydrogène ou des liaisons auxquelles participent un ion métallique formant un complexe avec la partie protéique de la molécule de l'enzyme et avec des ligands représentés par les molécules du substrat [11].

L'action conjointe sur le substrat de plusieurs groupes de l'enzyme s'accompagne d'une redistribution considérable de la densité électronique dans les molécules du substrat et est la cause des transformations chimiques qui s'y produisent. Ce faisant, l'action simultanée de centres des types nucléo et électrophile peut susciter un processus intramoléculaire semblable à celui qui se déroule dans la catalyse acido-basique.

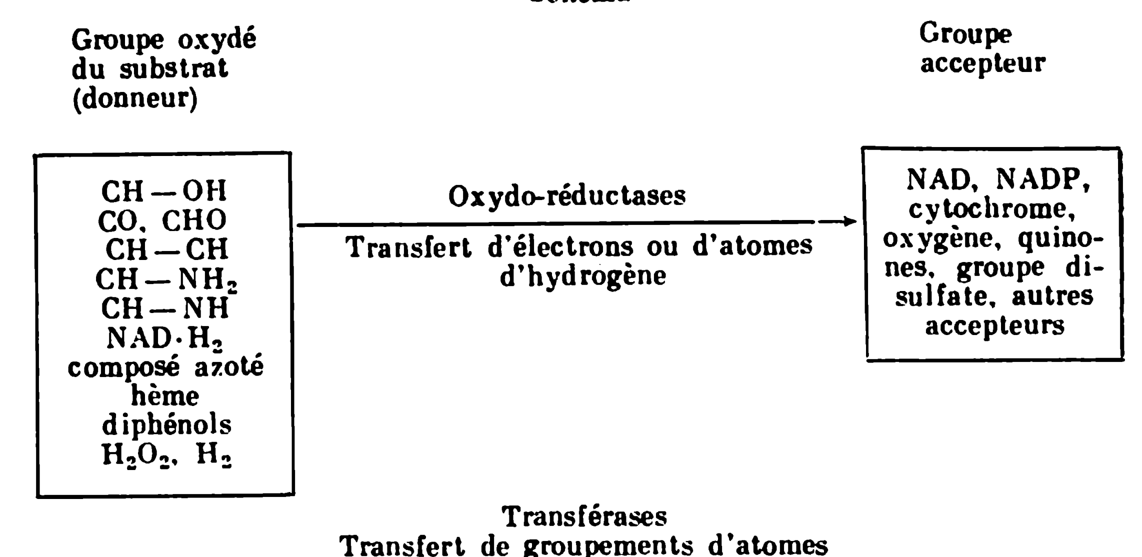
La Commission sur les enzymes de l'Union internationale de biochimie a proposé une nomenclature et une systématique des enzymes profondément réfléchies, reflétant très nettement les particularités caractéristiques des fonctions des biocatalyseurs. Nous ne décrirons pas en détail la classification proposée par la Commission, nous nous contenterons du schéma montrant les fonctions essentielles de certaines classes d'enzymes.

Tous ces groupes qui déterminent l'activité catalytique d'un grand nombre d'enzymes (à l'exception de ceux renfermant des métaux) sont partie intégrante des molécules protéiques. En combinant un petit nombre de groupes: hydroxyle, groupe amine, carboxyle, imidazole, sulfhydryle, etc., en les répartissant dans l'espace selon telle ou telle configuration et en leur faisant subir l'induction de leurs voisins, on peut obtenir un assortiment de centres actifs propre à la réalisation d'une multitude de réactions. On a l'impression que les acides aminés se combinaient les uns aux autres sur une matrice primitive inconnue d'après un plan assigné, de sorte que les associations obtenues par enroulement en pelote de la chaîne formée contribuaient aussi à la catalyse.

Mais cela ne pouvait se produire qu'à la condition que toutes les combinaisons ratées se soient détruites tôt ou tard; restaient seulement celles qui avaient résisté aux attaques chimiques du milieu en conservant leurs particularités structurales essentielles.

A son tour, la résistance aux attaques peut signifier soit une grande solidité, soit la faculté d'agir en catalyseur sur les molécules attaquantes. Une grande solidité n'est pas l'attribut de substances d'une importance vitale participant aux processus du métabolisme et de la rénovation. Au contraire, les fonctions catalytiques sont inhérentes à l'énorme majorité des protéines (sinon à toutes). Probablement que le développement des chaînes protéiques a suivi une voie telle que chaque nouvelle complication de structure correspondait à l'apparition d'une nouvelle fonction catalytique communiquant à la substance formée des avantages chimiques dans la lutte contre les actions exercées par le milieu. Le mécanisme de fonctionnement des enzymes repose sur l'interaction de groupements de molécules du substrat avec les groupes actifs des macromolécules de l'enzyme. La notion initiale de structure rigide du centre actif du biocatalyseur a fait place à des

Schéma



Transférases
Transfert de groupements d'atomes

CH_3, CH_3O, HCO, acyle, aminoacyle, glucosides, alcoyle ; NH_2, NH, groupes phosphate et triphosphate, nucléotides, CoA, sulfuryle, sulfhydryle

Hydrolases
Scission hydrolytique des liaisons

Ethers d'acides carboxyliques, thioéthers, phosphomonoéthers, phosphodiéthers, peptides, amides, anhydrides phosphorylés, composés cétoniques, liaison halogène, etc.

Lyases
Addition de groupes sur liaison double et détachement de groupes

liaisons C—C, C—O, C—N, C—S, C—Hal dans les aldéhydes, les acides cétoniques, les amides, etc.

Isomérases

Racémisation, transformations *cis-trans*, transfert intramoléculaire d'acyle, de phosphoryle, etc.

Synthétases
Combinaison de deux molécules ; ce faisant la liaison pyrophosphate se scinde dans la molécule d'ATP (ou d'un composé analogue)

Formation de liaisons C—O, C—S, C—N, C—C dans les acides aminés et l'ARN, les thiocomposés, les peptides, etc.

vues reposant sur les travaux de Koshland [10]; ce qui les caractérise c'est l'hypothèse d'une certaine souplesse des fragments du centre actif. En se fixant sur la protéine enzymatique, le substrat modifie la structure de la protéine de façon que les groupes actifs décalés d'un angstrœm ou plus se répartissent relativement à la molécule du substrat de la façon la plus avantageuse; puis se réalise l'acte catalytique proprement dit qui s'achève par la formation des produits de la réaction et le rétablissement de la structure géométrique antérieure du centre actif. Par conséquent, l'enzyme n'agit pas comme un poncif, mais plutôt comme une petite machine.

Le code chimique se manifeste déjà dans le mode de fixation du substrat sur l'enzyme; certains groupes de la partie protéique de l'enzyme agissent comme une ancre fixant la molécule du substrat en position optimale.

Le centre actif est un ensemble de groupes de la protéine enzymatique qui participent à la fixation de la molécule du substrat ou du coenzyme. On ne peut délimiter nettement les groupes « fixateurs » des groupes à effet catalytique, car leur action réciproque est indubitable.

Le nombre des groupes actifs participant à la catalyse n'est pas très grand, les fonctions de beaucoup d'eux sont connues. Comme partout, le principe de l'« économie » se manifeste ici: un même groupe remplit généralement plusieurs « obligations » dans différentes réactions enzymatiques [12].

Les fonctions des groupes libres aminé, carboxyle, hydroxyle, thiol, imidazole, guanidine, phénol, thioéther et de certains autres sont particulièrement bien étudiées. Le groupe aminé de la lysine libéré et séparé du carboxyle se conduit d'une façon presque « autonome » et la concentration de tels groupes dans des protéines déterminées (lysozyme) communique à ces protéines des propriétés basiques. Les composés carbonylés forment avec le groupe aminé un groupement aldiminique capable de se transformer différemment: par hydrolyse, réduction, substitution, addition. Le groupe aminé joue, certes, le rôle de fixateur pour les groupes acides anioniques (groupes phosphate des coenzymes flaviniques, etc.).

Les acyl-CoA-carboxylases contiennent un coenzyme (composé de la biotine) lié à la partie protéique de l'enzyme par l'intermédiaire du groupe aminé de la lysine. Dans d'autres systèmes enzymatiques (déshydrases) on a également observé des cas où le groupe aminé de la lysine réunissait le coenzyme et l'apoenzyme. Dans les enzymes pyridoxaliques ce groupe sous la forme aldiminique $-CH=N-$ réunit le phosphate de pyridoxal à la protéine; au cours de la réaction avec le substrat renfermant un groupe aminé le groupe aldiminique se transforme en groupe aminé. Une fois achevée la réaction entre le phosphate de pyridoxal et le groupe aminé de la lysine, le pont aldiminique réapparaît, il « bloque » en quelque sorte la partie active de l'enzyme et la préserve d'attaques chimiques éventuelles. L'activité de nombreux enzymes (ils sont environ une centaine) bais-

se si on les traite par des réactifs formant des composés solides avec le groupe thiol — SH. Par leur type d'action, ces enzymes ne constituent pas une classe particulière quelconque. Grâce à l'aptitude réactionnelle élevée et à la diversité des fonctions du groupe thiol, on les rencontre également parmi les enzymes transporteurs d'hydrogène et parmi ceux de la désamination, etc. L'aptitude réactionnelle des groupes thiols dépend dans une grande mesure de leur voisinage; probablement que dans l'alcool-déshydrogénase, ces groupes s'activent aux dépens de la formation de liaisons hydrogène avec l'imidazole ou un autre groupe. L'activation par l'intermédiaire de la liaison hydrogène est un phénomène répandu, c'est l'un des plus simples et c'est peut-être le procédé primitif de transmission d'influences d'une partie de la molécule à une autre. Les groupes thiol possèdent la faculté de s'oxyder par transformation en disulfures, de s'acyler, de former des complexes avec les ions métalliques, ce qui fait de ces groupes un précieux instrument de catalyse enzymatique.

L'activation et la désactivation du groupe thiol dépendent de facteurs « macromoléculaires » tels que la configuration de la molécule protéique. Dans des conditions déterminées, le groupe — SH peut se trouver isolé dans l'espace (dans la « profondeur » de la molécule) par rapport au milieu extérieur, et les facteurs du milieu ne peuvent agir sur eux avec autant d'intensité que l'exigerait l'activité naturelle du groupe.

Les combinaisons intermédiaires formées par le groupe thiol avec le substrat de la biocatalyse ont été étudiées sur l'exemple de la déshydrogénase, agissant sur l'aldéhyde phosphorique. Il fut montré de la sorte que l'on obtient un dérivé acylé de l'enzyme dans lequel le groupe aldéhyde forme une liaison riche en énergie avec le soufre du groupe thiol, la protéine de l'enzyme contenant également NAD (nicotinamide-adénine-dinucléotide)

$$R - \overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C} \sim S - \text{protéine} \quad (\text{NAD})$$

L'interaction avec l'acide phosphorique mène à la formation de

$$R - \overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C} - O \sim PO_3.$$

Les potentialités catalytiques du carboxyle sont très larges. La faculté qu'a ce groupe de former des liaisons hydrogène lui permet de jouer le rôle de stabilisateur de la structure tertiaire des protéines. Ceci conditionne déjà par soi-même la conservation de l'activité du centre de configuration requise; en outre, le carboxyle remplit la fonction de fixateur retenant la molécule du substrat en position voulue par rapport au groupe actif. La charge négative du carboxyle provoque des effets inductifs dans les groupes voisins; ainsi, à côté

du groupe négatif COO^- la basicité de l'imidazolium augmente. Cette influence ouvre la voie à une régulation de l'activité catalytique de l'imidazole, étant donné qu'elle dépend de pH. En modifiant la concentration des cations dans la solution, on peut renforcer ou affaiblir l'influence inductive du carboxyle sur l'imidazole et influencer par là même sa basicité. Ainsi, la β-galactosidase est activée par le chlorure de sodium ; apparemment, les ions sodium blindant le groupe COO^- libèrent une paire d'électrons de l'azote imidazolique et créent les conditions d'une action conjointe de l'imidazole et d'autres parties constituantes du centre actif.

Examinons maintenant le cas où l'entourage du groupe donné influe fortement sur son activité catalytique [12].

Les protéinases, les estérases, les phosphomutases, c'est-à-dire les enzymes détruisant par hydrolyse les protéines, les esters et transportant les groupes phosphate, renferment dans leur groupe actif un acide aminé, la sérine, caractérisé par la présence d'un hydroxyle dans sa molécule.

Par toutes ses données, l'hydroxyle joue le rôle d'un accepteur du groupe acide (acyle) ; l'hydrolyse du composé intermédiaire régénère le résidu de la sérine. Toutefois, si l'on étudie la sérine libre, il s'avère que son hydroxyle ne manifeste nullement une telle activité et que, d'une façon générale, il est assez inerte.

Dans les estérases (cholinestérase) et les enzymes protéolytiques (chimotrypsine) la sérine se trouve entourée, d'un côté, de la glycine et de l'acide glutamique ou de l'asparagine, de l'autre, de l'alanine ou de la glycine. Il est naturel de supposer que ce voisinage augmente son activité spécifique en l'élevant au niveau d'une activité enzymatique. Mais les tentatives de créer le modèle d'un enzyme à partir de courtes chaînes peptidiques renfermant la séquence gly-asp-ser-gly ont donné des résultats négatifs : ces fragments ne font pas preuve d'activité catalytique. Par conséquent, ce ne sont pas les voisins immédiats ou, tout au moins, ce ne sont pas eux seulement qui sont responsables du haut degré d'activité de l'hydroxyle de la sérine. Il est tout à fait possible que dans le cas donné s'exerce l'influence de groupes éloignés sur la longueur de la chaîne peptidique, mais se trouvant près de la sérine en vertu des particularités de la structure tertiaire. On suppose que cet activateur est l'imidazole du résidu d'histidine.

L'imidazole et ses dérivés sont les principaux « moellons » des structures dynamiques de la cellule. Ces substances semblent spécialement adaptées à l'exécution des fines tâches de transmission des effets et de régulation qui constituent la base du code chimique de l'organisme.

L'imidazole renfermant un système d'électrons π a deux atomes d'azote dans son noyau. L'un de ces atomes est l'analogue de l'atome d'azote pyridinique, c'est-à-dire qu'il présente principalement des propriétés basiques, tandis que l'autre se conduit de façon analogue à l'azote pyrrolique, autrement dit, il est plus électrophile.

En solution aqueuse, ces différences sont très nettes et la présence d'électrons π conjugués a pour conséquence que les deux atomes d'azote échangent facilement leurs rôles. Il en résulte que l'imidazole peut additionner un proton à un atome d'azote et après des transformations tautomères détacher un proton de l'autre atome d'azote. On comprend qu'une telle molécule soit capable de fonctionner comme transporteur de protons et de groupes porteurs de charge négative, c'est-à-dire accomplir le processus qui est le plus important dans la catalyse acido-basique.

Le transfert de groupes acides, surtout phosphoryle et acyle, catalysé par l'imidazole est bien étudié, il a été établi que l'imidazole libre manifeste une activité catalytique. Dans les enzymes hydrolytiques, l'imidazole sous forme d'histidine entre dans la composition du centre actif à côté de la sérine en exerçant sur elle un effet activateur dont la nature n'est pas encore élucidée. La tendance de l'imidazole à former des complexes avec les métaux, ainsi que des liaisons hydrogène avec les sulfhydryles et hydroxyles par l'intermédiaire de l'azote pyridinique, est, apparemment, à la base de l'activité de ces systèmes catalytiques importants que sont les métalloporphyrines et certaines phosphotransférases.

Les coenzymes que nous allons examiner maintenant sont des substances non protéiques qui, en présence du substrat, interagissent avec la protéine enzymatique au cours de l'acte catalytique. Les catalyseurs prenant part avec les protéines à diverses réactions catalytiques du métabolisme mais différant des protéines par leur nature sont assez nombreux. Ce sont des complexes métalliques (avant tout du groupe porphyrine) ; le phosphate de pyridoxal, catalysant toute une gamme de réactions, particulièrement de transformation des acides aminés ; le thiamine-pyrophosphate (synthèse aldolique) ; la biotine (carboxylation) ; l'acide hydrofolique (transfert des radicaux monocarbonés) ; plusieurs coenzymes de déshydrases, les coenzymes flaviniques nicotinamidiques ; CoA de l'ATP (transfert des radicaux acides) ; le glutathion (répartition disproportionnée et isomérisation) ; l'acide lipoïque (oxydo-réduction); les diphosphates de glucose, de mannose, de glucosamine (transfert des groupes phosphate), l'acide ascorbique (oxydo-réduction), etc. Tous ces coenzymes sont, à leur tour, construits d'un petit nombre d'éléments entrant dans l'« assortiment » biochimique fondamental. Les groupes phosphate, les radicaux glucidiques, les groupes disulfure, les peptides, les noyaux benzénique, pyridinique, adéninique, riboflavinique, etc., voilà les pièces dont sont constitués un grand nombre de coenzymes.

Les coenzymes ou cofacteurs sont, dans certains cas, reliés très lâchement à la partie protéique ; quelquefois (complexes métalloporphyriniques), leur liaison est relativement ferme et le composé coenzyme-protéine ne dissocie pratiquement pas en solution. Dans le cas d'une liaison faible et d'une dissociation quasi complète de ce composé il est parfois difficile de tracer une limite entre le substrat et le coenzyme. Dans les systèmes enzymatiques, le coenzyme d'un

enzyme peut servir de substrat à un autre. De telles substances de « jonction » permettent de se manifester non seulement aux codes spatiaux, mais aussi au code temporel, car ce sont des maillons importants des systèmes de biocatalyseurs. Bien que le coenzyme ait besoin d'une protéine pour que sa fonction biocatalytique se manifeste (la réaction enzymatique s'accomplit dans le complexe coenzyme-substrat-protéine), la structure et la configuration des molécules de nombreux coenzymes n'en sont pas moins rigoureusement spécifiques. De plus, non seulement la structure primaire, mais aussi la structure et la configuration de toute la molécule du coenzyme codent les possibilités de manifestations de son activité catalytique. Un exemple en est donné par le molécule de NAD (nicotinamide-adénine-dinucléotide) de forme incurvée. L'incurvation de la molécule conditionne le rapprochement dans l'espace du noyau purinique et du radical nicotinamide, c'est-à-dire du noyau pyridinique. On suppose que les systèmes électroniques des noyaux et précisément que les électrons π conjugués et les électrons p interagissent de façon à créer les conditions de la fixation de l'hydrogène.

Dans certains cas les protéines (coenzymes flaviniques) peuvent stabiliser l'état semi-quinonique radical du coenzyme.

La propriété la plus intéressante des coenzymes est la possibilité de réaliser une multitude de réactions à l'aide d'un coenzyme interagissant avec différentes protéines. Ainsi, le 5-phosphate du pyridoxal catalyse la transamination, la désamination, la décarboxylation, le détachement de l'hydrogène, la condensation, la dissociation des γ-céto-α-aminoacides, etc., de sorte que dans ces réactions ce sont les liaisons C — C, C — H, C — COOH, etc., qui se rompent.

On peut supposer que, dans la Nature, ont existé des mécanismes produisant des protéines différentes. Il y a toujours eu des protéines en excès et les molécules organiques aptes à des fonctions catalytiques formaient avec elles un nombre immense de combinaisons; certaines d'entre elles ont acquis dans les systèmes de régulation une valeur éminente et se sont trouvées impliquées dans le processus de reproduction de la structure dynamique formée.

L'étude des combinaisons coenzyme-substrat est, dans de nombreux cas, une tâche d'un caractère surtout chimique et, pour certains coenzymes, les composés correspondants ont été investigués. Un exemple est donné par le composé que forme l'un des cofacteurs les plus remarquables, le phosphate de pyridoxal, avec les acides aminés. Le premier stade d'interaction du système protéine-coenzyme avec l'acide aminé fournit une base de Schiff:

$$\begin{matrix} R \\ H \end{matrix} \!\!>\! C \!<\!\! \begin{matrix} NH_2 \\ COOH \end{matrix} + O{=}C - C_5H_2N(CH_2OPO_3H_2)(OH)(CH_3) \quad \Big| \text{ protéine de l'enzyme} \longrightarrow$$

phosphate de pyridoxal

$CH_2OPO_3H_2$

R (α)

$\rightarrow$ C — N = CH — [cycle] N — — — — — — | protéine

H COOH HO CH_3

Dans la base de Schiff, la densité électronique diminuée en α — C a une importance décisive.

Les transformations ultérieures peuvent se dérouler différemment. Leur caractère dépend de l'espèce de protéine. La rupture de la liaison est possible en α (C — N) (dans la transamination), en αC — H (dans la condensation), etc.

Les carboxylations sont rattachées à un transfert d'acide carbonique. Telle est la réaction

$$CO_2 + \text{pyruvate} + ATP = \text{oxalacétate} + ADP + Ph$$

L'énergie nécessaire à la réaction est fournie par la transformation d'ATP en ADP et en phosphate, et le transfert de CO_2 est réalisé par un enzyme renfermant la biotine en qualité de coenzyme. Le composé intermédiaire (selon Lynen) a la structure

biotine

O

‖

C

$\bar{O}$ — C ~ N NH

‖

O — CH_2 — $(CH_2)_3$ — CO — NH — $(CH_2)_4$ — CH — CO

S NH

protéine

la liaison C ~ N est riche en énergie.

Dans le fonctionnement des systèmes enzymatiques un rôle essentiel est joué par les ions métalliques. Pourtant, le nombre des complexes métalliques stables fermement rattachés à la partie protéique de l'enzyme qu'on a pu isoler à partir de matériaux biologiques est étonnamment réduit. Ce sont des complexes métalloporphyriniques contenant d'importants systèmes d'électrons π, attentivement étudiés par différents auteurs (L. Blumenfeld, A. et B. Pullman et autres). Les métalloporphyrines sont incrustées dans la protéine et ne peuvent qu'à grand-peine en être séparées. En revanche, le nombre des complexes moins solides formés par les métaux avec tous les ligands possibles du « fonds » métabolique est énorme et, souvent, des complexes métalliques labiles remplissent dans les mécanismes catalytiques et autres de la cellule d'importantes fonctions.

La possibilité de former des liaisons avec divers ligands entrant dans la composition des protéines conditionne l'aptitude des cations

métalliques à accroître la solidité des structures protéiques supérieures; la fixation d'une conformation déterminée favorable à la catalyse s'avère ainsi un moyen indirect d'agir sur la catalyse. L'ion métallique peut également entrer dans la composition du centre actif même (complexes métalloporphyriniques dans la catalase, peroxydase, etc.); souvent les ions métalliques activent le substrat d'une façon qui n'est pas très claire ou facilitent la formation de liaisons entre le cofacteur et la partie protéique de l'enzyme. Nul doute que dans certains cas l'ion métallique agit comme un « pont » facilitant l'oxydo-réduction, c'est-à-dire le transfert d'électrons (comme l'indiquait déjà Szent-Györgyi). La déformation des molécules du cofacteur sous l'influence de l'ion métallique, la déformation de la molécule d'ATP sous l'action de l'ion magnésium par exemple (Szent-Györgyi), est nécessaire pour toute une série de réactions.

Les ions fer, cuivre, zinc, magnésium, cobalt, calcium, molybdène, manganèse remplissent des fonctions extrêmement importantes dans les systèmes biologiques; parmi les oligoéléments on découvre également l'étain, le baryum, l'or et autres dont le rôle a été moins étudié. Deux cents enzymes environ ont, d'une façon ou d'une autre, besoin des métaux pour manifester leur activité; ils constituent le groupe dit des métalloenzymes. V. Gorkine, modifiant quelque peu la classification de Bray et Harrap, divise les métalloenzymes en trois groupes: les métalloenzymes vrais caractérisés par une liaison ferme avec le métal, les complexes métalloenzymatiques dans lesquels l'apoenzyme et le métal sont en jonction labile et certains métalloenzymes qu'on ne saurait classer avec certitude dans l'un de ces deux groupes.

De plus, les métalloenzymes vrais sont subdivisés en deux groupes: ceux qu'on peut de façon réversible séparer en métal et en apoenzyme et ceux qui n'ont pas cette propriété. Ces derniers sont subdivisés en enzymes dont l'activité est diminuée par des complexons connus: EDTA, orthoquinoléine, etc., et en enzymes dont l'activité n'est pas abaissée par ces substances. Les métalloenzymes vrais se décomposant de façon réversible sont, par exemple, la glutamodéshydrogénase du foie et la carboxypeptidase du pancréas renfermant des ions zinc; la diaminoxydase du pois contenant des ions cuivre, la nitrate-réductase des bactéries comprenant des ions fer et molybdène, etc. [13].

Les complexons abaissent l'activité de l'alcool-déshydrogénase (zinc), de la cytochrome-*c*-réductase (fer), de l'ascorbique-oxydase des plantes (cuivre), etc. L'étude des propriétés de certains complexes métalliques a montré (L. Nicolaïev) que des complexes relativement simples et assez labiles sont capables de faire preuve d'une haute activité catalytique et sont de bons modèles de groupes actifs des métalloenzymes. Cependant, un grand nombre de ces complexes et leur sensibilité élevée à la variation de la nature du ligand fait comprendre pourquoi ces composés doivent être obligatoirement entraînés dans le cycle de la vie. Les complexes porphyriniques jouent dans l'entre-

tien des phénomènes vitaux un rôle important non seulement parce que le complexe magnésien de ce type, la chlorophylle, assure la commande des flux d'énergie solaire en les dirigeant vers un travail de synthèse dans les organismes aptes à la photosynthèse et que l'hémoglobine et certains enzymes remplissent d'importantes fonctions, mais aussi parce que la formation d'ADN, substance codifiante fondamentale, se déroule, d'après toutes les données, avec participation du complexe cobalt-porphyrine (vitamine B_{12}).

Les fonctions catalytiques des métalloporphyrines ont été principalement étudiées sur les dérivés renfermant du fer (sous forme oxydée, hémine si l'anion est le chlore ou hématine si l'anion est l'hydroxyle). Le fer remplace deux atomes d'hydrogène dans le noyau pyrrolique, mais ses liaisons avec tous les quatre atomes d'azote qui l'entourent sont entièrement identiques. La distribution de densités des électrons π et σ, étudiée par A. et B. Pullman, montre que les liaisons covalentes du fer avec l'azote répondent à la présence sur le fer d'une charge d'un nuage d'électrons π ayant une densité de 1,442 à 1,326, alors que dans les composés à liaison ionique (hémoglobine-ferriporphyrine) la densité est de 0,065. Respectivement, la densité des électrons σ pour les liaisons covalentes est égale à 1,03-1,08; pour la liaison ionique à 0,445. Ces calculs, bien qu'approchés, donnent une meilleure idée des charges de l'ion fer que les désignations simples du type Fe^{2+} ou Fe^{3+}.

La formation de liaisons avec la protéine conduit, premièrement, à une augmentation de l'activité catalytique et de la spécificité de l'action et, deuxièmement, à la stabilisation du complexe même. D'une façon générale, les complexes porphyriniques ne supportent pas l'action prolongée des oxydants et dans une solution de peroxyde d'hydrogène ils se détruisent peu à peu, les groupes sensibles étant, en premier lieu, les groupes $\rangle$CH. Ces catalyseurs sont détruits sous l'influence du substrat de la réaction enzymatique dans laquelle ils remplissent le rôle de groupe actif. Ainsi, les enzymes métalloporphyriniques sont un exemple des « quasi-catalyseurs » dont nous avons parlé plus haut et qui se sont avérés, semble-t-il, plus commodes pour des buts biologiques. En faisant la somme de tous les facteurs en rapport avec la haute activité d'un enzyme, on découvre que la partie protéique et le coenzyme utilisent d'une façon étonnamment large toutes les possibilités pour s'adapter à exécuter des fonctions catalytiques. Les états géométrique et énergétique de la molécule du substrat sont rapprochés au maximum de l'état du complexe transitoire.

Boyer a montré que même un décalage de 0,1 Å de l'atome de phosphore dans le composé d'ATP et d'acide pyruvique avec la protéine enzymatique suffit à réaliser la réaction. Une telle adaptation des structures intermédiaires au complexe transitoire exige, apparemment, que les groupes du centre actif de l'enzyme ne soient pas fixés d'une façon absolument rigide. Comme nous l'avons déjà rappelé,

ils sont considérés comme les pièces mobiles de l'appareil catalytique (on emploie parfois le terme de « fluctuations dynamiques »). La macrostructure de la molécule de l'enzyme est, apparemment, également adaptée à exécuter des fonctions rattachées à la sélectivité.

Dans la molécule de lysozyme, la chaîne polypeptidique est disposée de sorte qu'à la « surface » de la macromolécule il se forme une sorte de « fente », un creux dans lequel pénètre une particule du substrat (du polysaccharide). La configuration qui en résulte, disposition relative de la liaison rompue dans le polysaccharide et des groupes actifs de la protéine, se trouve être favorable à la réaction, c'est-à-dire que la machine se met à marcher et que les produits de la transformation sont éliminés de la « fente ».

La représentation du creux déterminant le rôle des groupes entourant le centre actif sans en faire partie a été fructueusement développée par O. Poltorak et E. Tchoukhraï dans plusieurs travaux théoriques et expérimentaux [14].

Une aussi fine concordance des conditions spatiales et énergétiques avec le régime optimal de la catalyse conduit à une organisation temporelle optimale du processus, c'est-à-dire au codage temporel.

La molécule se trouvant sur le centre actif peut subir un remaniement consistant, dans le cas général, en une redistribution des liaisons et des valeurs de leurs énergies. Les actes catalytiques élémentaires correspondants peuvent se produire successivement dans le temps, l'un après l'autre, après quoi les produits de la réaction quittent l'enzyme.

Une autre possibilité consiste dans l'action simultanée des groupes actifs de l'enzyme; la présence d'une conjugaison d'électrons π ou d'autres formes d'influences réciproques des atomes dans la molécule du substrat facilite l'effet de l'action simultanée des groupes actifs de l'enzyme sur la molécule du substrat. Un exemple en est donné par la phosphorylation de la créatine par la créatinekinase.

Le centre actif de l'enzyme branche l'acide et la base; une liaison hydrogène s'établit entre eux. La créatinekinase accélère la réaction de transfert du groupe phosphate de l'ATP sur la créatine de façon qu'on obtient de l'ADP, de la phosphocréatine et des ions H^+. Le donneur d'ions hydrogène est le groupe thiol SH^-, le groupe basique, l'imidazole. Par conséquent, dans le centre actif de la créatinekinase se trouve la combinaison

S—H ... N(ring)N—H

Il a été établi que le transfert du groupe phosphate de l'ATP à la créatine ne s'accompagne pas d'une fixation intermédiaire de ce groupe sur la protéine de l'enzyme. C'est pourquoi il est supposé (Westheimer) que l'ATP et la créatine se joignent, par des liaisons hydrogène, à la combinaison indiquée. L'ATP est fixé dans une posi-

tion commode par l'ion magnésium nécessaire à l'action de l'enzyme. L'ion hydrogène du groupe acide N—H de l'imidazole se joint en formant une liaison hydrogène avec l'ion oxygène du groupe phosphate de l'ATP, tandis que l'hydrogène d'un groupe aminé de la créatine se joint à l'atome de soufre du site actif de l'enzyme. Sur le schéma selon A. Braunstein, M. Karpeïski et R. Khomoutov sont indiqués les déplacements des protons ; ils sont simultanés :

Nul doute que des mécanismes de ce genre sont répandus parmi d'autres systèmes enzymatiques ; à l'heure actuelle, la catalyse intramoléculaire multifonctionnelle est devenue l'objet d'une étude attentive. On a montré, en particulier, qu'un enzyme aussi connu que la ribonucléase agit suivant le même principe.

L'action simultanée et concordante de plusieurs groupes offre moins de possibilités pour perturber l'acte catalytique, moins de chances d'altérer le code que des attaques chimiques successives. Une fois que l'une s'est terminée, il se passe un certain temps et il y a toujours une chance pour que, juste à ce moment, un facteur quelconque trouble la marche des événements.

CHAPITRE IV

LA RÉGULATION DANS LES SYSTÈMES BIOLOGIQUES

§ 1. Mécanismes de régulation

La régulation, autrement dit, le maintien des valeurs des paramètres dans les limites assignées, est observée dans les systèmes équilibrés et le principe de Le Chatelier illustre bien le caractère général de la loi d'après laquelle un système déplacé de son équilibre (entre autres, de son équilibre chimique) y revient toujours. Toutefois, c'est seulement la prérogative des états en équilibre. Pour exiger la stabilisation des états non équilibrés, il faut inclure dans le système un mécanisme en lui-même également non équilibré qui pourrait réaliser la régulation par le principe du feed-back.

Dans les systèmes biologiques, les processus relativement simples s'accomplissant au niveau des enzymes ainsi que les ensembles complexes de processus embrassant des régions du réseau nerveux, les glandes endocrines et tout l'organisme sont soumis à la régulation.

Quand on examine la régulation dans le monde vivant, il est nécessaire de porter son attention non seulement sur le schéma général du processus, mais aussi sur la nature des liaisons par l'intermédiaire desquelles agit l'appareil de régulation.

Souvent, ces liaisons restent inconnues ou les données qu'on a sur elles sont incomplètes et alors les signes de la régulation se découvrent dans la balance générale de tel ou tel métabolite.

Ainsi, le mécanisme de régulation essentiel est celui qui réunit les concentrations d'ATP et d'ADP avec celle du phosphate inorganique. L'ATP est dépensé pour couvrir toutes les pertes énergétiques de l'organisme et de la cellule : travail musculaire, osmose, processus chimiques tels que synthèse protéique, formation des phosphates de glucose et de fructose, oxydation de NADH exigent de l'ATP et sont la source de formation d'ADP et de phosphate.

L'ATP résulte de la conjugaison de l'oxydation et de la phosphorylation ; la phosphorylation oxydative s'accomplit d'autant plus vite que l'ADP et le phosphate s'accumulent en plus grande quantité. Ceci signifie qu'une dépense accrue d'ATP accélère sa synthèse (exemple de rétroaction positive).

Grâce au fait que différentes substances, les cofacteurs d'un réseau complexe de réactions biologiques par exemple participent souvent à plusieurs chaînes de transformations, la variation de concentration du métabolite donné dans une réaction déterminée peut exercer une action régulatrice sur une toute autre séquence de réactions. A. Braunstein a élucidé le rôle des acides α-cétoglutarique et glutamique dans la régulation analogue des processus métaboliques.

Malheureusement, le mécanisme de régulation au niveau de la molécule de l'enzyme n'est pas complètement étudié et l'on ne peut discuter la nature des liaisons et même des groupements d'atomes responsables de la régulation.

Néanmoins, l'étude des phénomènes d'inhibition allostérique a montré que la cellule protéique de l'enzyme possède, semble-t-il, des domaines particuliers destinés à exercer des actions permettant de régler la formation des produits dans un système de plusieurs enzymes. Si un produit donné résulte de l'activité des enzymes E_1, E_2 fonctionnant dans une succession rigoureuse

$$E_1 \rightarrow E_2 \rightarrow E_3 \rightarrow \ldots \rightarrow P \text{ (produit)}$$

quand le produit P s'accumule, il se met à réagir sur le premier enzyme E_1 et à inhiber son activité.

La structure de la molécule du produit P ne correspond pas à celle du centre actif de l'enzyme et l'inhibition de l'enzyme par le produit n'a souvent pas le caractère d'une inhibition concurrentielle (c'est-à-dire d'une lutte entre le substrat et l'inhibiteur pour le centre actif de l'enzyme). Bien que l'inhibition concurrentielle soit en elle-même un moyen de régulation et s'observe dans différents cas, l'inhibition non concurrentielle présente davantage d'intérêt; elle témoigne de l'existence d'une liaison spécifique entre le centre actif et les points de la molécule de l'enzyme qui, semblerait-il, ne sont pas en relation directe avec l'acte catalytique.

On suppose que la molécule du produit inhibe l'enzyme en modifiant sa structure tertiaire ou quaternaire et en créant des difficultés stériques à la fixation de la molécule du substrat.

La baisse de concentration du produit, c'est-à-dire sa consommation à l'échelle du système biologique pour les besoins de l'organisme, élimine le blocage du premier des enzymes et branche immédiatement toute la chaîne des biocatalyseurs.

Par conséquent, dans ce cas, le code chimique répondant à la transformation du substrat en produit intermédiaire correspondant est complété d'un code d'après lequel sur l'enzyme donné se fixe une molécule du produit final et d'un code d'après lequel l'altération de configuration de la macromolécule due à cette fixation débranche le premier code. Les deux codes chimiques sont réunis dans ce système de rétroactions par un code « mécanique », c'est-à-dire un code d'ordre supérieur, car il n'est découvert que lorsque apparaissent dans le système des propriétés nouvelles (faculté de se déformer) absentes dans les radicaux aminoacides et, à plus forte raison, dans des atomes isolés.

K. Kafiani [12] considère le système enzymatique comme une unité fonctionnelle du métabolisme et la définit comme une séquence de transformations menant à un produit final unique et déterminé, c'est-à-dire une séquence de réactions enzymatiques sans ramifica-

tions. Cette définition permet de dégager dans les schémas du métabolisme des séquences régulées.

Ainsi, sur la voie de la transformation du glutamate en proline (le système a en tout trois stades intermédiaires — proline, glutamate — semi-aldéhyde — acide pyrrolinecarboxylique — proline), la proline inhibe le second stade. Dans le système de transformation de l'aspartate en lysine et thréonine, il existe quatre stades pour chacun de ces produits. Tous les deux inhibent le premier stade, transformation de l'aspartate en phosphate de β-aspartoyle. Dans le système pyruvate-valine (quatre stades) la valine inhibe le premier, transformation du pyruvate en acide acétolactique, etc.

Les propriétés allostériques des protéines, leur aptitude à changer d'activité sous l'influence des métabolites attestent de façon probante que la molécule protéique possède déjà les mécanismes fondamentaux permettant une régulation à un niveau plus élevé. On pourrait dire que la destination de la protéine est de servir à construire des systèmes de régulation plus compliqués.

Fait intéressant, non seulement les protéines enzymatiques sont douées de propriétés allostériques, mais aussi les protéines remplissant d'autres fonctions (l'hémoglobine par exemple) ; cette circonstance souligne l'universalité de l'allostérie comme moyen de régulation extrêmement important. La régulation de l'activité de telle ou telle chaîne d'enzymes d'après le principe décrit ne suffit pas pour que la cellule reçoive toutes les protéines dont elle a besoin à la vitesse requise et dans les quantités relatives nécessaires.

La régulation de la synthèse des protéines et, du nombre, de celle des enzymes mêmes suit une voie compliquée. J. Monod et F. Jacob ont justifié une théorie ingénieuse expliquant de quelle façon la cellule peut obtenir tel ou tel enzyme en modifiant, suivant la situation, la marche de la synthèse protéique [15].

Supposons que nous ayons une double hélice d'ADN sur laquelle en certains sites peuvent se former des molécules d'ARNm, matrices, à leur tour, de la synthèse d'enzymes déterminés. En isolant sur l'ADN tel ou tel secteur, on peut obtenir différents ARN, c'est-à-dire préparer des matrices pour la synthèse des protéines les plus diverses, pour la construction des enzymes les plus différents. Toute la question consiste à obliger à fonctionner le secteur nécessaire de la chaîne polynucléotidique d'ADN et de réprimer l'activité des autres. Sinon, la synthèse protéique non contrôlée engendrera l'anarchie chimique dans la cellule et sa mort.

Supposons qu'il s'agisse de la nécessité de créer des enzymes pour une certaine séquence de réactions se terminant par la formation du produit P. Admettons que, pour cette séquence, trois enzymes soient nécessaires. Dans ce cas, d'après le schéma de Monod et Jacob, ce produit entre en réaction avec une des protéines produite en un secteur particulier d'ADN appelé gène de régulation. Ce composé, dit répresseur, agit à son tour sur le système constitué d'un secteur d'ADN appelé opérateur et de secteurs appelés gènes de structure.

C'est sur ces derniers qu'est obtenu l'ARNm directement utilisé pour la synthèse des enzymes protéiques requis. Le rôle de l'opérateur consiste à contrôler la vitesse d'utilisation des gènes de structure pour la synthèse protéique. Si le répresseur s'est uni à l'opérateur et l'a bloqué, les gènes de structure correspondants cessent de fonctionner. Dans notre exemple, l'opérateur doit contrôler l'activité de trois secteurs de l'ADN produisant les ARNm nécessaires et, par conséquent, les enzymes de cette réaction complexe. Le débranchement de l'opérateur par fixation sur lui du répresseur uni au produit P fait cesser la production d'enzymes pour la réaction. Si la concentration du produit P diminue et si l'opérateur est débloqué, la synthèse des enzymes reprend et la machine biochimique tout entière se remet en marche.

Tout le système des gènes énumérés constitue l'opéron ; la synthèse de substances d'intérêt biologique se fait sous contrôle des opérons qui communiquent aux travaux chimiques de la cellule un caractère rigoureusement coordonné.

Dans le chromosome, les gènes sont rapprochés les uns des autres, si bien que l'ordre de leur disposition est analogue à celui de l'action des enzymes dans les processus métaboliques.

A ce qu'il semble, le substrat de l'enzyme peut intervenir en qualité de substance qui, unie à une protéine, induit l'activité du gène de structure, c'est-à-dire amorce la production d'un nouvel enzyme, ce qui permet aux cellules de s'adapter rapidement aux diverses conjonctures chimiques tout en conservant leur organisation invariable.

D'après Monod et Jacob, le répresseur est une protéine allostérique. Sa molécule comporte deux secteurs spécifiques : l'un d'eux se joint au métabolite et se trouve avec lui dans des rapports codés typiques ; l'autre est accordé sur l'opérateur de façon que la fixation de tel ou tel métabolite puisse renforcer ou affaiblir l'interaction avec l'opérateur en provoquant des effets de répression ou, au contraire, d'induction. De cette façon, les actions codées diverses exercées par le métabolite sur le répresseur s'expriment par le branchement ou l'inhibition d'une machine biochimique complexe. Les inducteurs branchent le plus souvent les systèmes cataboliques (de décomposition), les répresseurs régulent les mécanismes anaboliques (de synthèse).

Les variations de solidité de l'ARNm ou de vitesse de formation d'ARN indépendamment de l'effet répresseur servent, probablement, de mécanismes complémentaires de régulation de la synthèse protéique dans les cas où il s'agit de la formation de protéines constitutives particulières dont la vitesse de synthèse ne dépend pas des répresseurs.

Malheureusement, ces mécanismes complexes ne sont pas encore étudiés en détail dans toute la plénitude qu'ils méritent.

Indépendamment des détails et de l'exactitude du schéma proposé par Jacob et Monod, il est clair que le codage des systèmes enzy-

matiques de la cellule est dans l'essentiel un code très compliqué et d'une grande finesse de transfert de masse ; le transfert d'énergie (ou d'une autre fonction d'état thermodynamique) se limite à de petites portions et est rigoureusement déterminé par le cadre de la tâche de la reconstruction du système de liaisons. C'est seulement dans les cas de dépenses d'énergie relativement importantes que l'ATP (ou des substances analogues jouant de rôle d'accumulateurs) entre en action ou qu'est déclenché le mécanisme de consommation des stocks de glycogène, assurant l'alimentation en énergie des processus musculaires.

C'est le code spatial, c'est-à-dire la concordance structurale générale, qui détermine l'organisation des rétroactions dans tous les cas décrits. La matrice, l'opéron, produit des matrices secondaires (ARN) sur lesquelles se synthétisent les protéines-enzymes ; elles catalysent des réactions quelconques. Si le produit de ces réactions n'est pas utilisé à la vitesse requise, il peut réagir avec la protéine produite par le gène de régulation et, en se joignant ensuite à l'opérateur, inhiber la synthèse de tout un groupe de biocatalyseurs. C'est le témoignage de l'importance du principe matriciel : la molécule donnée réagit avec une autre telle que sa configuration corresponde à sa propre géométrie, et les mouvements de certaines parties de la molécule ne peuvent que contribuer à un contact meilleur et énergétiquement plus avantageux. Il est tout à fait naturel qu'en fin de compte les rétroactions de ce type entretiennent et conservent le plan géométrique de la structure dynamique.

En effet, ne vaut-il pas la peine de tourner l'attention sur ce fait que l'organisme et même la cellule sont capables d'accumuler d'assez grandes réserves de substances riches en énergie, des réserves d'amidon, de glycogène ou de graisses par exemple, sans que le plan structural de l'organisme soit troublé? D'un point de vue général, cela ne semble pas obligatoire. Pourquoi l'organisme ne pourrait-il s'adapter au milieu autrement, en maintenant sa réserve d'énergie toujours au même niveau, mais en modifiant considérablement sa structure interne et externe? On peut trouver dans la Nature quelques exemples de processus aussi curieux. Probablement que la transformation de la chenille en papillon qui passe par le stade de la « déliquescence » totale de l'organisme de la chenille dans son cocon représente quelque chose de ce genre. Cependant, c'est une rareté et non la règle, et les organismes supérieurs peuvent faire varier leur stock d'énergie en ne modifiant que légèrement leur configuration générale.

On peut en tirer la conclusion qu'en vertu d'une certaine rigidité des molécules organiques et des valeurs relatives de la fermeté des différentes liaisons, le codage spatial présente des avantages et offre de plus grandes chances que tout autre de former des codes d'ordres supérieurs.

Nous verrons plus loin que malgré son rôle prépondérant, le codage spatial est loin d'épuiser de façon exhaustive les liaisons codées dans les ensembles de cellules.

§ 2. Les hormones

Un des mécanismes de régulation des processus métaboliques dans les organismes est le mécanisme hormonal.

Les hormones sont secrétées par les glandes endocrines et par des glandes qui, en plus de leurs secrétions externes, ont également une secrétion interne. On entend par le terme de secrétion interne l'aptitude de la glande à secréter son produit directement dans le sang. Ainsi, la cadence du métabolisme basal des processus oxydateurs dépend du taux sanguin de l'hormone thyroxine renfermant de l'iode et secrétée par la glande thyroïde:

I I

HO — ⟨ ⟩ — O — ⟨ ⟩ — CH_2 — CH — COOH

I I NH_2

Cette substance appartient au groupe des tyronines iodées et est apparentée à la tyrosine. L'adrénaline, régulateur essentiel de la tension artérielle, et la noradrénaline, médiateur de l'excitation nerveuse, appartiennent à ce même groupe d'hormones; toutes les deux sont secrétées par le tissu médullaire des surrénales.

Les hormones peptidiques: l'insuline secrétée par le pancréas et régissant le métabolisme glucidique; l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) formée dans le lobe antérieur de l'hypophyse et réglant la fonction cortico-surrénale; le glucagon élevant le taux du sucre sanguin, etc., forment aussi un groupe important. L'ACTH qui régit la fonction cortico-surrénale agit par là même sur la formation des autres hormones. De cette façon, la régulation se réalise dans l'organisme à divers niveaux d'après un système général fort complexe.

Les hormones stéroïdes, dérivés du phénanthrène, se divisent en hormones de nature phénolique: l'œstrone, l'œstradiol dont l'action détermine l'apparition des caractères sexuels féminins, et en hormones du type cétones et oxycétones. Ces dernières sont les hormones (testostérone) provoquant l'apparition des caractères sexuels masculins secondaires et tout un groupe d'hormones secrétées par la cortico-surrénale: cortisone, corticostérone, aldostérone et autres, dont les fonctions consistent à régler le métabolisme des glucides, des protéines, des sels et de l'eau. La sphère d'action de ces hormones est très large et leur rôle dans la vie de l'organisme est exceptionnel; malheureu-

$COCH_2OH$

H_3C

HO —

CH_3

O

Corticostérone

sement, le mécanisme d'action de ces régulateurs biochimiques reste encore obscur.

$COCH_2OH$

O OH

O

Cortisone

Une illustration surprenante de l'utilisation extrêmement économe par la Nature des substances biochimiquement actives est la parenté de structure des hormones influençant la formation d'un sexe ou de l'autre. En effet, quand on confronte la structure de certaines hormones femelles et mâles:

H_3C O

H

HO

Œstrone
(α-folliculine)

H_3C OH

H_3C

O

Testostérone

on ne manque pas de remarquer l'analogie de leur structure.

La régulation hormonale de l'activité de l'organisme est dans l'ensemble très importante et on ne saurait sous-estimer son rôle. Cependant, par la diversité des codes transmis et par la vitesse de transmission des signaux elle le cède au système de régulation nerveuse.

Aux échelons supérieurs, quand il s'agit d'échange d'expérience intellectuelle, la régulation hormonale recule au second plan. Ces deux systèmes sont étroitement liés et souvent les influx nerveux modifient l'état des glandes secrétant les hormones. Ainsi, une forte émotion accélère la secrétion d'adrénaline et élève la tension artérielle. Les impressions visuelles sont capables de déclencher des processus somatiques d'une longue portée. Les larves isolées du criquet migrateur prennent l'aspect et la couleur des individus qu'elles voient. Les systèmes régulateurs hormonal et nerveux se complètent, mais ne peuvent se remplacer mutuellement.

CHAPITRE V

STRUCTURES CELLULAIRES

§ 1. Les membranes

Pour que les enzymes et les systèmes régulateurs fonctionnent dans l'harmonie, ils ont besoin d'un appareil capable de soutenir les molécules de biocatalyseurs dans une disposition réciproque déterminée. Tous les éléments de la cellule sur lesquels sont disposés les enzymes sont constitués de membranes renfermant des composants protéiques et lipidiques. Les membranes n'ont pas attiré dès le début l'attention des biophysiciens et des biochimistes. Ce n'est que peu à peu que se sont révélées leurs propriétés et fonctions exceptionnelles.

L'enveloppe de la cellule, le réseau endoplasmatique perçant l'espace intracellulaire de fins canaux et de cavités, les mitochondries, les ribosomes et autres systèmes clos de la cellule, tout cela est formé par des membranes. Naguère encore on croyait communément que les membranes sont constituées de couches parallèles de molécules protéiques et de molécules lipidiques. Plus tard, on est arrivé à la conclusion que les parties constituantes des membranes sont des lipoprotéines et une protéine structurale particulière.

Des particules, appelées parfois « unités répétées », constituent l'élément structural de la membrane. Une telle unité est formée de « sous-unités », d'une partie basale et d'une « tête ». Les parties basales sont adjacentes et constituent la membrane proprement dite. La forme et les dimensions des unités répétées varient dans des membranes différentes: la configuration générale d'une telle unité rappelle souvent, en coupe transversale, la coupe d'un rail.

Les lipides entrant dans la composition de la substance de la membrane contiennent du phosphore. Ce sont des phospholipides dont la structure moléculaire semble spécialement adaptée à la création de structures macrohétérogènes et d'interfaces. C'est que de nombreuses substances d'intérêt biologique sont constituées de molécules dans lesquelles on découvre une partie hydrophile, c'est-à-dire des groupements d'atomes tels que OH, COOH, NH_2, et une partie hydrophobe constituée de chaînes d'hydrocarbures ou de noyaux. Ces derniers sont également entourés de molécules d'eau, mais le rapprochement et la combinaison des hydrocarbures, s'accompagnant de la destruction partielle de l'enveloppe aqueuse bien ordonnée, font diminuer le potentiel thermodynamique correspondant. Aussi, en milieu aqueux, on découvre des forces d'attraction dites « forces hydrophobes » entre les hydrocarbures de différentes molécules (I. Klotz). On peut se représenter la structure des phospholipides si dans une molécule de glycérine, on substitue des radicaux acides gras à deux atomes d'hy-

drogène hydroxyle, tandis que le troisième hydroxyle est utilisé pour rattacher le radical acide phosphorique lié, à son tour, à une amine (choline ou éthanolamine par exemple) ou à un alcool.

Une telle structure est caractérisée par l'accumulation de groupes hydrophiles polaires à une extrémité de la molécule avec formation de deux longues queues d'hydrocarbures constituées de radicaux acides gras. Ces queues forment la région hydrophobe et les groupes de molécules phospholipidiques orientés de façon convenable et créent naturellement une certaine hétérogénéité dans la solution. Les groupes hydrophiles polaires sont tournés vers le milieu aqueux, tandis que les queues hydrocarbonées des molécules forment la partie interne de l'agglomération de particules phospholipidiques; il en résulte l'apparition dans le milieu aqueux de particules dénommées micelles.

Les micelles peuvent être sphériques ou constituer des structures stratifiées, mais le milieu aqueux est toujours en contact avec leur zone hydrophile.

Grâce à cette dualité, les phospholipides peuvent entraîner dans les milieux aqueux d'appréciables quantités de matériaux hydrophobes sans lesquels serait inconcevable la formation des structures cellulaires.

Les phospholipides (et quelquefois d'autres lipides, tels que les gluco et sulfolipides) entrent dans la composition de toutes les membranes; environ un tiers de la masse de matière sèche de la membrane est constitué de phospholipides. Ils sont liés aux protéines des membranes par des liaisons hydrophobes et, suivant le genre de membrane, la composition de la base du phospholipide peut varier. Dans les unités répétées les phospholipides sont agglomérés principalement dans les « supports ».

Green et Goldberger [11] ont souligné l'importance d'une propriété étonnante des phospholipides: si on élimine le lipide des unités répétées, les particules manifestent une tendance à l'agrégation; les agrégats sont désordonnés, étant donné que rien n'empêche les particules de s'aborder de n'importe quel côté. Mais si l'on introduit un lipide dans la solution, les molécules de lipide, se fixant sur des parties déterminées de la surface des unités, excluent en ces endroits toute possibilité d'une interaction hydrophobe et les particules sont obligées de se réunir seulement par certaines zones dépourvues de lipides; cette jonction latérale limitée mène à la formation non plus déjà d'agrégats construits de façon désordonnée, mais d'une membrane dans laquelle les unités répétées sont liées à leurs voisines par une liaison hydrophobe protéine-protéine.

Ainsi, les rapports entre les particularités physico-chimiques de la structure des molécules protéiques et lipidiques conditionnent le développement d'une structure macromoléculaire, carcasse de soutien par toute une série de systèmes enzymatiques. Si les macromolécules de protéines et les molécules de lipides correspondantes n'étaient pas douées de cette propriété, elles ne pourraient assurer la régulation

au niveau supérieur, c'est-à-dire elles ne pourraient créer un code spatial qu'elles ne posséderaient pas.

Les membranes nouvelles procèdent toujours de précédentes. Selon D. Robertson, des membranes engendrent des membranes [17]. Ce processus est à la base du développement de la cellule. Il en découle que, pour l'évolution biologique, les lipides ne sont pas moins importants que les protéines. Robertson a largement tracé la marche du développement de la cellule, indiquant que l'on doit considérer comme étape de départ la forme dans laquelle la substance matricielle est entourée d'une membrane élémentaire. Puis la membrane forme des excroissances, des pseudopodes. Les régions entre les excroissances se rétrécissent progressivement et s'enfoncent à l'intérieur de la structure formée. Il se produit ainsi un système de membranes paires — embryon du réseau endoplasmatique, de canaux largement ramifiés et de cavités décelées dans toutes les cellules. Robertson a trouvé dans les cellules de Schwann une formation rappelant un cigare et composée de membranes enroulées en spirale. On suppose que c'est une structure obtenue par croissance accélérée d'une membrane. Robertson a appelé cette formation « spirale de croissance » et a exprimé la certitude que nous avons affaire ici à la constitution de nouvelles membranes qui s'enroulent en spirale et servent à la construction du réseau endoplasmatique.

Les membranes lipoprotéiques des cellules ne ressemblent pas à des murs de maison ou à des cloisons intérieures d'appartement. Leur fonction ne se borne pas à un rôle purement mécanique, elles participent activement aux processus cellulaires, à la transmission des influx nerveux, etc. Ainsi, on sait que les membranes d'une cellule séparent les régions interne et externe entre lesquelles existe une différence de potentiel. Entre deux surfaces de membrane se trouve ordinairement une différence de potentiel de l'ordre de 70 mV, la partie intérieure de la cellule portant la charge négative.

Le développement de ce caractère a trouvé son expression dans la structure des cellules nerveuses dont les axones jouent le rôle de conducteurs. Une des structures les plus remarquables représentant un exemple de code supérieur par rapport aux codes des enzymes est la particule appelée mitochondrie. La mitochondrie est formée de membranes, les membranes internes et externes jouant un rôle différent.

Il y a sur les membranes externes des enzymes nécessaires à l'activité du cycle de Krebs, à la synthèse des acides gras, à l'oxydation de l'acide β-oxybutyrique, etc. Suivant le type de mitochondries, les processus se déroulant sur les membranes externes peuvent se distinguer un peu les uns des autres.

Les membranes internes forment des saillies caractéristiques, des «cristae » séparant l'espace interne des mitochondries en cavités. Ces cavités sont parfois complètement isolées les unes des autres; parfois, elles communiquent. Les dimensions des mitochondries et des cavités, ainsi que la partie de l'espace intérieur de la particule occupée par les cristae ne sont pas constantes et varient dans de

vastes limites suivant la fonction de l'organe d'où est tiré la mitochondrie (myocarde, foie, etc.). Les membranes internes renferment tout le nécessaire à la conjugaison de l'énergie du transfert d'électrons avec la synthèse de l'ATP. C'est la fonction fondamentale des mitochondries, obligatoire pour les mitochondries de tous types.

L'activité du système mitochondrique de phosphorylation oxydative commence par le fait que NAD reçoit un hydrogène du cycle de Krebs et se transforme en NADH. Cette substance est le principal donneur d'électrons; un autre donneur important est le succinate.

NADH, la déshydrase de ce cofacteur F_d avec une protéine, contenant un fer non héminique, et le coenzyme Q (substance de nature quinoïde) forment ce qu'on appelle d'après Green le complexe I. Dans ce complexe la voie de transfert des électrons est exprimée par l'équation

$$\text{NADH} \rightarrow F_d \rightarrow \text{(fer non héminique)} \rightarrow \text{CoQ}$$

le transfert d'électrons sur le coenzyme Q est catalysé par la Q-réductase. Dans le complexe II sont réunis des systèmes succinate, succinate-déshydrase (F_s), fer non héminique et coenzyme Q

$$\text{Succinate} \rightarrow F_s \rightarrow \text{(fer non héminique)} \rightarrow \text{CoQ.}$$

Dans le complexe III le coenzyme hydrogéné $Q \cdot H_2$ gagne des électrons au cytochrome *c* et dans le complexe IV les électrons passent du cytochrome *c* réduit à l'oxygène. Aux stades intermédiaires du transfert, les cytochromes *b* et c_1 participent au complexe III, les protéines renfermant du cuivre au complexe IV, et, au stade final, la cytochrome *c* oxydase.

Tous ces catalyseurs sont reliés aux protéines et chaque complexe de machines biochimiques fonctionne sur une base protéique. Green estime qu'il y a dans chaque complexe environ 5 protéines dont les groupes actifs participent directement aux oxydo-réductions. Pour expliquer la liaison fonctionnelle entre ces protéines différents mécanismes ont été proposés. Ainsi, d'après R. Criddle et R. Bock, les groupements fonctionnels protéiques transportant les électrons sont capables de se déplacer comme s'ils étaient fixés sur une tige élastique qui, s'inclinant soit d'un côté, soit de l'autre, assurerait le contact avec des dispositifs voisins analogues et réaliserait de cette façon le transfert d'électrons. Il est également possible (F. Korman) qu'aux passages des cofacteurs de l'état oxydé à l'état réduit correspondent des variations de leur position par rapport à la molécule protéique, la position nouvelle correspondant à un acte donneur ou accepteur d'électron.

La partie interne, limitée par une membrane interne, représente une zone isolée. Toutefois, les unités structurales de la membrane interne que l'on appelle « unités translocasiques », sont capables de transporter activement les ions métaux divalents et phosphate à travers la membrane dans cette zone. Il est supposé que la translocase est mise en marche aux dépens de l'énergie d'un composé macro-

ergique quelconque. L'activité de la translocase dans le transfert actif consiste dans une modification réversible de configuration telle que les ions métaux divalents (magnésium) captés par la surface externe de la membrane se trouvent, par son retournement, du côté intérieur; là, la liaison entre la translocase et l'ion est perturbée et l'ion passe au groupement phosphate du phospholipide, composant obligatoire de la membrane.

L'absorption des cations métaux divalents s'accompagne du dégagement d'un nombre équivalent de protons de la membrane de façon qu'en fait celle-ci (ses unités de fixation) échange ses protons contre les cations métalliques. Le transfert d'ions entraîne la pénétration de l'eau, et les mitochondries gonflent. Le gonflement ne se produit pas si les ions sont fixés par un phosphate inorganique et précipitent. Les ions potassium et sodium monovalents sont capables de pénétrer passivement dans l'espace intérieur; s'il y a des anions et un substrat, ce processus entraîne aussi le gonflement des mitochondries.

Lors du transfert des anions à travers la membrane (de l'anion acide phosphorique par exemple), avant de pénétrer dans la couche lipidoprotéique de la membrane, l'anion se transforme en particule neutre (meilleure solubilité en milieu lipidique); pour cette raison, les protons passent également avec les anions de l'extérieur dans la zone intérieure.

Le travail de création de liaisons riches en énergie par les mitochondries ne se limite pas à la formation seulement de l'ATP. Les produits primaires d'activité de l'appareil de conjugaison fournissant des substances actives riches en énergie pour la translocase, pour la formation de NADPH et pour la synthèse d'ATP sont encore peu étudiés, bien que les recherches se poursuivent avec intensité.

La formation de mitochondries, processus d'auto-organisation des plus intéressants, commence par celle des lipides, puis apparaissent les systèmes cytochromes et plus tard les fragments de la structure future. On dispose de données montrant l'existence d'un ADN spécial dans les mitochondries en formation et l'on peut donc parler de la synthèse protéique au cours de la création de ces organites. Les unicellulaires n'ont pas de mitochondries; les fonctions de celles-ci, autant qu'on puisse en juger, sont remplies chez eux par des sous-unités complexes fixées sur les membranes plasmatiques. A mesure que l'organisme se développe, ces sous-unités reçoivent un « site spécial » et de saillies de la membrane se transforment en mitochondries ou chloroplastes.

Nous rencontrons souvent des modifications mécaniques de la conformation pour résoudre les questions de la complication des structures dynamiques et de l'augmentation de leur stabilité aux dépens du perfectionnement de l'appareil de régulation.

Les incurvations des molécules de polypeptides et l'apparition de nouvelles possibilités de régulation des fonctions catalytiques, les effets allostériques comme conséquence des modifications de

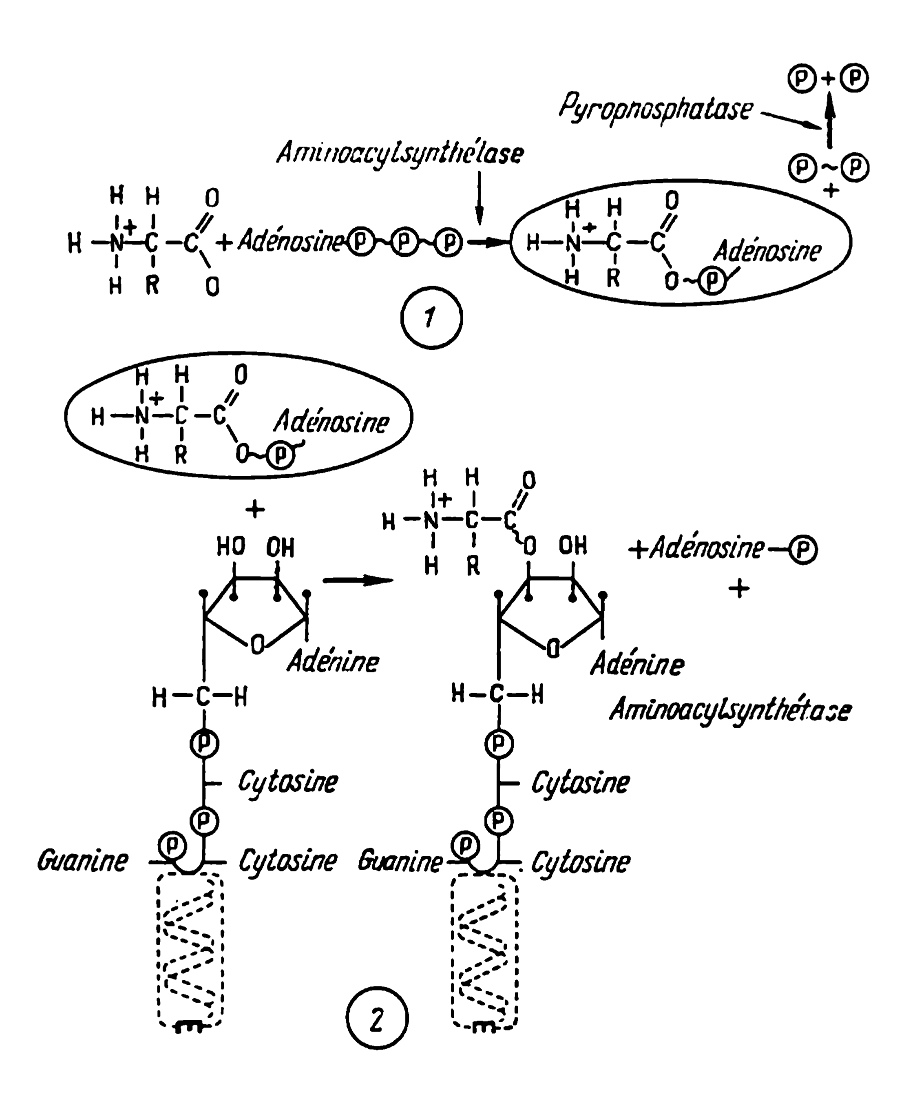
conformation et comme instrument d'un système de régulation finement organisé à un échelon élevé, la variabilité de la géométrie des transporteurs d'électrons nécessaire à la réalisation de la phosphorylation conjuguée, tout cela montre de façon évidente quelles perspectives variées s'ouvrent devant les systèmes dynamiques dans lesquels la forme souple de la molécule est devenue un procédé de codage.

Les modifications conformationnelles se produisant dans les protéines à mesure que s'accomplissent les oxydo-réductions sont, d'après Green et Goldberger [11], directement en rapport avec la formation de produits riches en énergie, c'est-à-dire avec le premier acte de la phosphorylation oxydative, quand l'énergie du flux d'électrons se transforme en énergie de liaison macroergique. Le rôle joué dans ce cas par la déformation de la molécule est exceptionnel. L'expérience montre (Packer) qu'entre la formation de substances riches en énergie dans la mitochondrie et l'état de sa membrane il existe une concordance déterminée; ceci peut être considéré comme un argument en faveur de la conception exposée. La conjugaison de l'oxydo-réduction avec la formation d'une liaison riche en énergie se produit en trois endroits: dans les complexes I, III et IV. Au transfert d'électrons du complexe I au complexe III et du complexe II au complexe III prend part le coferment Q dont les molécules se déplacent en milieu lipidique. Entre les complexes III et IV, la molécule de cytochrome *c* fait la navette. La nature des composés macroergiques primaires n'est pas élucidée; en tout cas, l'ATP n'est pas obtenu immédiatement. Les produits primaires sont, on le suppose, des anhydrides, et le « travail » du flux d'électrons se ramène à créer des liaisons riches en énergie entre une substance hypothétique et ceux des participants de la chaîne de transfert d'électrons qui jouent le rôle de transporteurs dans chaque complexe. A leur tour, les produits intermédiaires, réagissant avec le phosphate et l'AMP en présence d'enzymokinases transportant le phosphoryle, peuvent devenir des sources de formation d'ATP.

§ 2. Les ribosomes

Les particules appelées ribosomes jouent un rôle capital dans la synthèse protéique. On sait qu'avant de se porter sur l'ARN messager (ARNm), les acides aminés se joignent à l'ARN qui les amène au site de la synthèse protéique. Cet ARN de transfert (ARNt) existe sous de nombreuses formes, étant donné le grand nombre des acides aminés qu'il transporte (20) et qu'à chaque acide aminé correspond un ARNt. La particularité de l'ARNt est qu'à une extrémité de la chaîne renfermant en tout 80 nucléotides se trouve toujours un groupe de trois particules: cytosine, cytosine et adénine; à l'autre extrémité se trouve la guanine.

Les liaisons hydrogène entre bases conditionnent l'enroulement de divers secteurs de la chaîne en double hélice. Les nucléotides libres interagissent avec la matrice sur laquelle se fixe l'ensemble des acides aminés pendant la synthèse protéique. L'existence de ces nucléotides libres est peut-être rattachée à la présence dans l'ARNt de bases puriques ou pyrimidiques, en plus de A, U, G, C (bases mineures), contenant des méthyles et empêchant l'apparition de secteurs en spirale :



Comme le montre le schéma (d'après Watson [18]), l'acide aminé interagit avec l'ARNt aux dépens du carboxyle, la liaison formée est riche en énergie. Avant qu'apparaisse la liaison peptidique, le carboxyle doit être libéré. On suppose que l'énergie ainsi dégagée est utilisée pour former la liaison peptidique. La synthèse du composé indiqué sur le schéma 2 est précédée de l'interaction de l'acide aminé avec l'ATP catalysée par l'aminoacylsynthétase. Il en résulte le détachement du fragment pyrophosphate et la formation d'un composé renfermant une liaison riche en énergie :

$$NH_2-CH(R)-\overset{O}{\overset{/\!/}{C}}-O\sim(P)\sim\boxed{Adénosine}$$

Ce composé, réagissant avec l'ARNt, donne le produit indiqué sur les schémas 1 et 2. La nécessité d'admettre que l'enzyme doit non seulement « reconnaître » l'acide aminé correspondant, mais aussi l'ARNt spécifique engage à supposer que l'enzyme doit avoir dans sa molécule deux domaines différents : par l'un, il se rattache à l'ARNt, par l'autre, au groupe latéral de l'acide aminé.

L'orientation correcte des aminoacides activés sur l'ARNm est réalisée dans des particules dont la masse moléculaire est d'environ $3 \cdot 10^6$ et appelées ribosomes. A la surface des ribosomes des secteurs déterminés fixent en position optimale les aminoacides activés (y compris ARNt), ARNm et le produit de la réaction, c'est-à-dire la chaîne protéique. Pour la synthèse il faut, en plus d'enzymes particuliers, la présence d'un ion magnésium. Le ribosome est une particule double ; celui du colibacille a pour longueur totale environ 200 Å, une des deux parties constituant ce ribosome étant à peu près le double de l'autre. Les propriétés de ces particules (constantes de sédimentation) ne sont pas tout à fait identiques. Les deux types de particules contiennent l'ARN et des protéines, principalement du type structural. La fonction matricielle est remplie seulement par l'ARNm dont la part dans la teneur totale des ribosomes en ARN est assez faible (quelques p. cent). Outre l'ARNm, les ribosomes renferment encore l'ARNr (ARN ribosomique) dont les fonctions sont encore inconnues. Il est possible que ARNr joue le rôle de matrice dans la synthèse des protéines structurales. On admet également que l'ARNr est la matrice de la synthèse des protéines structurales des ribosomes, mais on n'en a pas encore de preuves sûres.

Le ribosome est fixé à l'ARNm en un point spécial sur une petite sous-unité ribosomique ; il est possible qu'une chaîne d'ARNm interagisse avec plusieurs ribosomes (polyribosomes). Le mécanisme du fonctionnement du ribosome reste encore mystérieux sur bien des points, mais il est hors de doute que le ribosome se déplace le long de l'ARNm. La croissance de la chaîne polypeptidique de la protéine se produit de façon que la chaîne s'allonge à partir du groupement aminé dont l'extrémité comporte un carboxyle réuni à l'ARNt, et se rattache l'aminoacide. La molécule d'ARNt est reliée au ribosome (entre dans la plus grande des deux sous-unités mentionnées) et fixe la chaîne croissante sur le ribosome

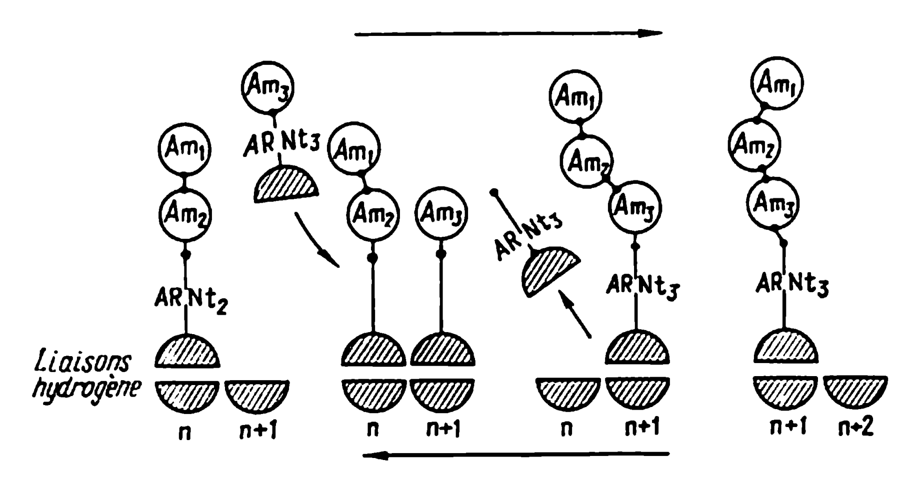
$$NH_2-Am_1-Am_2\ldots Am_n-\overset{O}{\overset{/\!/}{C}}\sim O-ARNt\ +$$

$$+NH_2-Am_{n+1}\ldots\overset{O}{\overset{/\!/}{C}}\sim O-ARNt \longrightarrow NH_2-Am_1-Am_2\ldots$$

$$\ldots Am_n-Am_{n+1}-\overset{O}{\overset{/\!/}{C}}\sim O-ARNt+ARNt$$

La succession des transformations consiste en ce que c'est d'abord la molécule d'ARNt qui se détache, puis une liaison peptidique se forme, ce dernier processus est catalysé par deux enzymes spéciaux, l'énergie étant fournie par une molécule de guanine triphosphate (GTP) riche en énergie comme l'ATP.

En même temps, une molécule d'ARNm glisse à la surface du ribosome libérant les secteurs de fixation (codons) pour la molécule d'ARNt portant les aminoacides suivants. L'ARNt ne se détache du carboxyle de l'extrémité de la chaîne qu'après l'achèvement de la construction de toute la chaîne polypeptidique. Schématiquement on peut représenter la croissance de la chaîne polypeptidique de la façon suivante:



où n désigne les codons de l'ARNm.

On s'aperçoit aisément que dans le fin mécanisme de la réplication et de la synthèse protéique le hasard dans la disposition des particules est réduit au minimum. Ce processus matriciel est faiblement entropique. Les erreurs dans la disposition des acides aminés des chaînes peptidiques représentent, d'après une estimation approchée, 1 pour 10^3. En même temps, si la synthèse protéique se produisait sur une matrice primitive, sur laquelle la concentration de tels ou tels composants et leur répartition relative étaient dans une grande mesure déterminées par les aléas du milieu environnant, on ne pourrait espérer la reproductibilité de la synthèse de telle ou telle protéine et, en particulier, de la protéine dont la structure détermine les propriétés d'importance vitale du système. Ici, le codage de la synthèse matricielle est conditionné par toute une série de codes inférieurs: le code répondant à la concordance de l'ARNt et des acides aminés; le code correspondant aux rapports entre ARNt, ribosome et ARNm; le code des enzymes refermant les liaisons peptidiques, etc. C'est un transfert de masse codé conditionnant l'apparition d'une structure ayant des propriétés exclusives. Leur exclusivité consiste en ce qu'elles sont nécessaires pour stabiliser la synthèse de cette structure même au niveau de tous les codes, non seulement des codes inférieurs mais aussi de nombreux codes supérieurs que

apparaissent quand les protéines se constituent en cellules, les cellules en organes, les organes en organismes.

Toutes variations dans un tel système ont pour conséquences soit la mort de toute la structure (ce qui s'est produit un nombre incalculable de fois dans la période azoïque), soit une modification du système biologique limitant les conditions de sa stabilisation dans le système général monde-organisme par un développement de codes inférieurs caractéristiques des populations de bactéries ou des organismes inférieurs par exemple. Ces formes de la vie ne continuent pas à évoluer, leurs capacités de créer des codes supérieurs étant épuisées, c'est pourquoi on ne peut observer la transformation d'une amibe en vertébré.

Actuellement, les triplets de nucléotides codifiant les acides aminés dans la synthèse protéique sont connus pour plus de la moitié des acides aminés formant une chaîne polypeptidique. Ainsi, pour la valine c'est la séquence GUU ; pour l'alanine, GCU ; pour la sérine, UCU, etc. Mais il s'est avéré par la suite que chaque acide aminé est codé, en général, non par un, mais par plusieurs triplets (codons). Outre GUU, la valine est aussi codée par les triplets GUC, GUA, GUG ; l'alanine est codée, outre CGU, par les triplets GCC, GCA, GCG ; la sérine, outre UCU, par UCC, UCA, UCG, etc. Ces codes ont apparemment ceci de commun que les deux premiers nucléotides sont souvent identiques. Les associations UAA et UAG ne correspondent à aucun aminoacide déterminé ; ce sont des codons « insensés ».

Cependant, ils ne sont pas entièrement privés de sens. La synthèse protéique s'arrête quand le travail de l'appareil ribosomique atteint un codon insensé. Par conséquent, ils peuvent réguler à un certain point la longueur des chaînes polypeptidiques en formation, bien qu'on ne sache pas clairement s'ils jouent ce rôle dans la marche normale de la synthèse protéique [17].

La question de l'arrêt de la croissance de la chaîne d'ARN présente, naturellement, un grand intérêt, car la fonction de la protéine synthétisée dépend du mécanisme suspendant la synthèse à un maillon déterminé.

Les données dont on dispose sont, semble-t-il, en faveur de l'hypothèse que sur la molécule d'ARNm il y a pourtant des associations de nucléotides signalant le commencement et la fin de la synthèse de la chaîne.

Le processus de « traduction » du code normal, c'est-à-dire la synthèse de la protéine normale, peut subir des perturbations résultant de l'action de certains médicaments (streptomycine) par exemple ou sous l'influence de mutations. Les substances médicamenteuses modifient l'état du ribosome même, ce qui dérange la marche de la synthèse ; les mutations s'expriment par la substitution d'un triplet quelconque au triplet normal, ce qui entraîne un plus grand nombre d'erreurs lors de la transcription du code génétique.

La question de savoir comment est régulée la synthèse des matrices essentielles d'ADN et d'ARN présente un grand intérêt. Il s'agit,

probablement, de quelque chose d'analogue au mécanisme de l'induction. La réplication de l'ADN ne commence qu'après qu'une substance, dite initiateur, a exercé en un point particulier d'un chromosome une action mettant en marche le mécanisme du gène produisant l'ADN. Le point du chromosome dans lequel a commencé la réplication porte le nom de réplicateur ; au voisinage de ce point, les parties du chromosome dédoublé se maintiennent jusqu'à leur séparation définitive.

La synthèse de l'ARN est rattachée à la quantité de l'ARNt, c'est-à-dire de l'ARN transportant les acides aminés. Si la concentration des molécules d'ARNt non chargées augmente, la synthèse de l'ARN est suspendue. Ce mécanisme surprenant montre déjà par lui-même le rapprochement constant dans l'espace de toutes les pièces de l'appareil synthétisant les protéines. Il en est ainsi dans la réalité, étant donné que la synthèse protéique se produit dans les ribosomes, c'est-à-dire dans des particules organisées de la cellule.

§ 3. Les chloroplastes

Si les mitochondries servent à transformer l'énergie du flux d'électrons produit par les oxydations en énergie chimique de l'ATP, les chloroplastes jouent un rôle analogue par rapport aux électrons excités par l'action de la lumière dans la chlorophylle.

Dans les parties vertes de la plante, les chloroplastes ne sont pas des structures stables (de même que les mitochondries). Ils changent sans cesse de grandeur, de forme et de nombre. Les chloroplastes sont capables de grandir et de subir une division de sorte qu'un chloroplaste forme deux chloroplastes filles.

Les minuscules particules sphériques se trouvant à l'intérieur du chloroplaste et renfermant la chlorophylle sont appelées grana.

Dans les chloroplastes les transformations de l'énergie se produisent dans les granules sur les membranes internes de la même façon que sur les membranes internes des mitochondries. La photosynthèse qui se déroule avec participation de la chlorophylle sera examinée plus bas.

§ 4. La réplication et les gènes

Probablement que dans la période azoïque les matrices diverses ne manquaient pas. Le sort de chacune d'elles dépendait de la production de cette matrice. Elle pouvait devenir une source temporaire de petites molécules, apparaître sur des matrices correspondantes, et les macromolécules (un grand nombre d'entre elles) se comportaient peut-être d'une manière analogue aux chaînes protéiques, c'est-à-dire

s'enroulaient spontanément, formant des structures secondaires ou même tertiaires plus ou moins stables. Il faut signaler particulièrement les matrices qui engendraient des molécules polymères aux propriétés catalytiques et des molécules chez lesquelles les fonctions catalytiques dépendaient de la structure tertiaire, ce qui ressemblerait tout à fait aux protéines. Mais les protéines mêmes ne peuvent servir de matrices [18]. Leur activité catalytique dirige les réactions dans certaines voies déterminées, mais, d'une façon générale, elle ne contribue pas au renouvellement de l'activité de la matrice originelle. Pour que l'appareil biologique de la cellule agisse, une sélection de catalyseurs contribuant à la reproduction de la matrice est nécessaire. Ces systèmes protéiques doivent créer un matériau servant de matière première à la matrice pour produire des systèmes protéiques. Le cycle se referme ainsi, le matériau de construction et de reproduction de la matrice doit être fabriqué aussi au moyen des mêmes protéines.

Il en est ainsi dans la réalité. Sur l'ADN et l'ARN des protéines et des protéines-enzymes se forment à partir de molécules relativement simples (qui sont souvent des résidus d'autres structures biologiques) et créent les acides aminés et les nucléotides appropriés. Ces nucléotides servent à la synthèse des acides ribonucléique et désoxyribonucléique, c'est-à-dire à l'augmentation du nombre des molécules-matrices. Si ce processus n'était pas fermé, s'il se disjoignait dans un chaînon quelconque, on obtiendrait, par exemple, un nucléotide n'assurant pas la réplication ou perturbant le système de régulation de la synthèse protéique et la suite ininterrompue des réactions suivantes détruirait rapidement l'organisation biologique et abaisserait son niveau de codage. On connaît bien l'exemple de l'hémoglobine dans la molécule de laquelle la substitution d'un seul parmi les trois cents acides aminés entraîne une modification profonde des propriétés biologiques et physico-chimiques (modifications entraînant chez l'homme l'anémie microcytique drépanocytaire).

Par conséquent, pour la sélection des moellons originels à partir desquels se sont construites les structures primaires codifiantes, il y a dû avoir un grand nombre de ratés. Chaque fois qu'une molécule quelconque était entraînée dans la synthèse des structures dynamiques à rétroactions, il y avait une chance qu'à une étape quelconque de formation des mécanismes de codes supérieurs cette molécule ne convienne pas. Par exemple, elle pouvait ne pas assurer le rapprochement nécessaire des groupes actifs dans le centre actif de l'enzyme ou produire une liaison trop solide avec le substrat et freiner une étape importante du métabolisme, etc.

Tous ces « avortons » de la Nature étaient détruits et leur nombre a été immensément grand. Pourtant, la mort de ces constructions manquées ne saurait être considérée comme inutile. Des fragments de leurs structures se conservaient et fournissaient le matériel de nouveaux « essais ». Entre la matière inerte et les formes de la vie, il existe un vaste domaine de composés et même de systèmes qui auraient

pu devenir une partie du vivant, s'il n'y avait pas eu une anomalie intramoléculaire quelconque *.

Pour ces raisons, les réplications des structures réussies acquièrent une importance exceptionnelle pour maintenir l'invariance des organismes. La transmission héréditaire d'un grand nombre de caractères et de facteurs, déterminant la succession dans le temps de l'évolution des formes de la vie, c'est-à-dire la transmission de potentialités d'organisation des codes spatiaux et temporels, s'accomplit au moyen des acides polynucléiques.

La réplication et son mécanisme sont en relation directe avec les lois de la génétique déterminant les conditions de l'hérédité des caractères. L'ADN et la protéine constituent la base de l'étonnante structure appelée chromosome **.

Pendant la division cellulaire se produit la duplication du chromosome; les gènes situés dans ce chromosome y restent. Leur séparation ne s'opère que dans le cas du crossing-over. Ce phénomène a lieu lors de l'appariement des chromosomes homologues et permet de déterminer la disposition des gènes dans les chromosomes.

Plus des gènes sont proches les uns des autres dans le chromosome, moins est probable leur séparation et moins on obtient par croisement d'individus renfermant des combinaisons de gènes déterminées par la séparation. D'après Watson, si les gènes désignés par les lettres a, b, c et respectivement $a^+b^+c^+$ sont disposés dans l'ordre acb, c'est-à-dire si la distance ac est inférieure à la distance ab, après trois croisements dans chacun desquels on observe le comportement de deux gènes, les descendants renfermant des combinaisons entre a et c (ac^+ et a^+c et deux a^+c^+ et ac des géniteurs) sont beaucoup moins nombreux que ceux renfermant des combinaisons entre a et b (a^+b, ab^+, a^+b^+, ab).

Dans le chromosome donné les gènes sont alignés le long de ce chromosome. Sur les cartes génétiques l'unité de distance entre les gènes est l'intervalle correspondant à une fréquence de recombinaison de 1 %. Plus est grande la distance réelle entre les gènes dans le chromosome, plus sont grands la probabilité d'apparition dans la descendance de recombinaisons entre ces gènes et d'autres et l'intervalle entre leurs notations sur la carte génétique.

Bien avant la découverte des propriétés de l'ADN, on avait de grandes connaissances sur les gènes. Il avait été prouvé que chaque gène est responsable de la transmission héréditaire d'un caractère quelconque: couleur des yeux, forme des membres ou des ailes, etc.

* Il en découle l'explication naturelle du fait que la nourriture des organismes est constituée le plus souvent de composés d'une nature proche de celle dont sont constitués les organismes mêmes. Des combinaisons réussies ont été construites à partir de fragments de ratés et les fragments créaient pour elles un milieu nourricier naturel.

** Le rôle des protéines dont une grande part se rattache à la classe des histones (corps basiques par leur caractère chimique) n'a pas été éclairci. Il est possible que les histones soient de quelque façon en rapport avec l'inhibition des fonctions du gène.

Plus tard, quand on sut que c'est l'ADN qui est porteur de l'information génétique, on tira une conclusion juste : chaque gène détermine la structure d'une protéine et, par conséquent, un enzyme correspond à chaque gène. Watson fait remarquer qu'il vaudrait mieux dire : un gène-une chaîne polypeptidique, parce que la molécule protéique se compose de plusieurs chaînes polypeptidiques et que le gène contrôle la synthèse d'une chaîne ; ces chaînes se réunissent ensuite entre elles. Les gènes synthétisant les chaînes peuvent se trouver à une distance appréciable les uns des autres ; cependant, les gènes commandant la biosynthèse de tel ou tel métabolite, c'est-à-dire reliés fonctionnellement, sont réunis souvent en groupes.

Le contrôle des gènes s'étend non seulement aux enzymes, mais aussi aux protéines en général, bien qu'il soit extrêmement difficile d'établir le rapport correspondant entre une protéine donnée et son gène.

Les recombinaisons peuvent avoir lieu non seulement entre les gènes. L'étude des mutations a montré que des recombinaisons peuvent se produire dans les limites d'un seul gène. Ceci signifie que le crossing-over peut s'opérer, et s'opère en réalité très souvent, entre différents segments d'un même gène, entre les molécules génétiques. Pour cette raison Watson [18] propose de définir le gène comme une région discrète du chromosome, « responsable » de la formation d'un produit déterminé. Le gène se compose d'unités alignées ; chaque segment est capable de se modifier (mutation) et entre ces segments il peut y avoir crossing-over.

Les parties mutantes des gènes sont des désoxyribonucléotides d'ADN, c'est pourquoi chaque segment peut se trouver dans un de quatre états (d'après le nombre de nucléotides d'ADN possibles). La position de l'aminoacide donné dans la synthèse protéique est déterminée par trois nucléotides, c'est-à-dire par trois segments du gène.

La structure circulaire des chromosomes découverte chez les bactéries a rendu possible l'hypothèse que la molécule d'ADN prend dans certains cas une forme cyclique. L'étude de photographies obtenues au moyen d'un microscope électronique a montré que l'ADN des virus a une structure fermée ; l'ADN du colibacille possède la même particularité. Apparemment, la fermeture de l'ADN en anneau est un moyen de retenir la réplication. Or, quand la réplication doit s'amorcer en un point quelconque de la molécule d'ADN, celle-ci s'ouvre et, par conséquent, l'existence possible de l'ADN sous une forme linéaire ou cyclique est encore un mécanisme de régulation des processus métaboliques. Ce mécanisme encore peu étudié est basé sur les potentialités physiques et géométriques dont disposent les macromolécules.

§ 5. Différenciation cellulaire et ensembles cellulaires

La structure de la protéine renferme les possibilités de développer des mécanismes de codes supérieurs conditionnant le fonctionnement

de la protéine en qualité de biocatalyseur. En outre, la structure des protéines comporte les moyens de réaliser les régulations de ces fonctions dans des systèmes plus compliqués, surtout dans les systèmes enzymatiques et dans le système des gènes-régulateurs. La synthèse de l'ADN, de l'ARN, des membranes phospholipoprotéiques se fait en circuit fermé, c'est-à-dire qu'elle fait apparaître des appareils biocatalytiques qui assurent la reproduction des matrices qui les ont créés. La cellule possédant cet appareil pourrait, en milieu propice, vivre et se multiplier sans évoluer. En effet, un processus mystérieux de différenciation et de formation de certaines associations cellulaires dans lesquelles les groupements cellulaires remplissent des fonctions différentes s'est amorcé dans la Nature.

Certes, les associations cellulaires disposaient de rétroactions et, apparemment, certains avantages sur les cellules célibataires.

Dans leur forme la plus générale, les avantages consistaient en ce qu'à des actions codées exercées sur elles les associations cellulaires pouvaient répondre par un code dont le milieu ne disposait pas, et que le code de l'association était en état de commander les facteurs extérieurs ou, plus exactement, les relations entre eux et les cellules.

Malheureusement, les causes et les détails du développement des caractères spécifiques des cellules, en vertu desquels certaines d'entre elles se sont mises à produire de la bile, d'autres, les hormones thyroïdiennes, les troisièmes, à transporter l'oxygène, etc., sont encore insuffisamment étudiés. Mais une chose est indubitable, c'est que la différenciation a permis de renforcer extrêmement les fonctions importantes de certains organites et a élargi l'intervalle supporté par le système vivant sans être détruit. De nouvelles potentialités, de nouveaux codes, qu'une cellule isolée n'avait pas, sont apparus. Ainsi, la possibilité de concentrer un grand nombre de cellules dans les appareils du mouvement et de l'apport d'oxygène ouvrit de nouvelles perspectives au développement des mouvements, ce qui, à son tour, élargit les possibilités de défense et augmenta les chances dans la quête de nourriture.

La formation des appareils optique, auditif et autres assura à l'organisme un niveau de fixité élevé. L'apparition et le fonctionnement de mécanismes de cet ordre signifient avant tout le développement de systèmes de liaison, c'est-à-dire de cellules particulières accomplissant un travail strictement spécialisé de transmission de divers codes. C'est pourquoi la différenciation des cellules est vraiment une étape nécessaire dans la synthèse des systèmes de commande codés supérieurs.

Le peu de chose relativement que l'on peut dire avec quelque certitude sur l'aspect chimique à l'échelon moléculaire de la différenciation des cellules se ramène à l'hypothèse que les causes de développement de telle ou telle fonction spécifique doivent être recherchées dans l'appareil génétique. Toutes les cellules *y* sont caractérisées par un même lot de chromosomes, tant qu'il s'agit d'un seul

organisme, mais probablement l'intensité d'activité des gènes n'est pas la même pour des cellules fonctionnellement différentes. Cette différence se maintient avec une grande constance; on sait que des cellules différenciées continuent à agir selon leur « programme » même en dehors de l'organisme (en cultures de tissus), la différenciation représentant une transformation irréversible, elle s'amorce déjà au moment de la segmentation de l'œuf initial et, une fois lancée, ne s'arrête plus.

Si la cause de la différenciation est une différence de vitesses de travail génétique, le phénomène dans son ensemble donne un exemple de codage temporel dans une structure spatiale codée de façon complexe. Le chromosome (son ADN) sert de code pour former des molécules d'ARN conditionnant, à leur tour, la synthèse protéique codée. Mais si en différents sites du chromosome les molécules d'ARN apparaissent à des vitesses différentes, l'ensemble des vitesses détermine un certain code temporel dont dépendent, dans un système dynamique, le nombre relatif des enzymes et, par conséquent, telle ou telle « propension » dans la masse générale des processus métaboliques. Sur cette base on peut, ne serait-ce qu'approximativement, comprendre le mécanisme de la différenciation. Dans leurs chromosomes géants les drosophiles renferment des faisceaux chromosomiques; or, aux endroits où les gènes sont côte à côte, la synthèse protéique est ralentie et dans les zones « poufs » où les chromosomes sont plus lâches, la formation de protéines se fait avec plus d'énergie. Au cours du développement de l'embryon, la disposition des poufs change aussi.

Des suppositions sont émises selon lesquelles certaines substances apparaissant aux stades du développement embryonnaire peuvent, de même que l'avaient postulé dans leur théorie Monod et Jacob, contrôler les fonctions des gènes par une action répressive.

En raison de l'extrême complexité de l'assortiment de protéines synthétisées par les cellules des mammifères, l'étude du problème tout entier au niveau moléculaire exige beaucoup de temps et mène souvent à des résultats différents. Du point de vue pratique, le domaine des recherches immunologiques semble très intéressant : on étudie la réaction de systèmes pluricellulaires à l'introduction d'antigènes. Les antigènes sont des macromolécules protéiques ou des polysaccharides. Incorporés à l'organisme, ils déclenchent la formation de cellules plasmatiques particulières synthétisant des anticorps. Ces derniers, quittant la cellule, entrent en contact avec l'antigène. Les anticorps présentent dans leur molécule deux points: l'un est spécifique aussi bien du point de vue chimique que du point de vue de sa configuration spatiale, l'autre est analogue dans des anticorps différents. Les anticorps s'unissent à l'antigène et le produit de la réaction est éliminé de l'organisme par des cellules particulières absorbant tout le complexe formé antigène-anticorps. Probablement que l'apparition de l'antigène stimule la formation des cellules plasmatiques à partir de prédécesseurs quelconques et provoque ensuite

la synthèse d'un ARNm spécifique sur lequel se forme la protéine présumée capter l'antigène donné.

Si bornées que soient nos connaissances des causes de la division des cellules d'après leur spécialité, nous devons nous rendre compte des conséquences qui en ont découlé. Toute la phylogénèse : l'apparition de formes toujours nouvelles d'organismes et l'élargissement extraordinaire des possibilités de commande par les codes inférieurs, se base sur une différenciation accrue. Depuis les protozoaires, invertébrés inférieurs, se trouvant à l'échelon cellulaire (cryptogames, ciliaires, rhizopodes, flagellés) et les cœlentérés déjà pluricellulaires (méduses, cténophores) jusqu'aux représentants du développement au niveau d'organes (vers plats et nématodes) les systèmes vivants suivent la voie d'une complication graduelle. Plus loin, à partir du type des priapulidés, une voie collatérale de développement se détache et conduit aux chordés ; c'est alors que commença l'évolution des vertébrés.

On estime que pour l'existence de la cellule la plus primitive il faut en tout une centaine de protéines (les virus en ont besoin probablement d'un moindre nombre) et c'est à partir de cette petite machine biochimique que la marche de l'évolution a mené à des organisations parfaites dont chaque cellule est capable de produire des centaines de milliers de protéines et se trouve sous le contrôle et la protection d'un système de rétroactions si fiable qu'elle n'a pas besoin de se soucier d'autre chose que d'accomplir les fonctions qui lui sont assignées.

CHAPITRE VI

PROCESSUS MÉTABOLIQUES FONDAMENTAUX

§ 1. Les principales voies du métabolisme

L'opération essentielle effectuée par tout l'ensemble des processus métaboliques est l'accumulation d'énergie et sa consommation rationnelle, c'est-à-dire la synthèse et l'échange des éléments des structures biologiques.

La méthode des isotopes avec l'emploi de ^{14}C a permis d'élucider l'orientation de nombreuses voies métaboliques et de dresser des cartes métaboliques illustrant la succession des réactions biochimiques et, généralement, biocatalytiques. Ordinairement, l'objet des recherches étaient les bactéries, mais les étapes les plus importantes du métabolisme sont analogues dans les organismes se trouvant à différents échelons de l'évolution.

Etant donné que le nombre des systèmes enzymatiques est élevé, nous nous bornerons à examiner certaines voies essentielles du métabolisme du glucose. Chaque étape de ses transformations chimiques est catalysée par un enzyme particulier. On peut diviser *grosso modo* la voie de l'oxydation du glucose en trois stades: le premier mène à la production d'un pyruvate, le deuxième, appelé cycle de Krebs, est caractérisé par l'enlèvement au pyruvate d'atomes d'hydrogène et par le dégagement de gaz carbonique et, enfin, le troisième consiste dans le transfert de l'hydrogène à l'oxygène suivant les systèmes NAD, flavoprotéique et cytochrome. De cette voie essentielle du métabolisme partent des ramifications conduisant à la formation de différents acides aminés. Le fait essentiel c'est que, lors des transformations du glucose, l'énergie d'oxydation de ce glucide est stockée dans les molécules d'ATP qui se forment tant au premier qu'au troisième stade; de plus, au premier stade une molécule de glucose donne deux molécules d'ATP, au troisième stade, dix molécules. C'est à ce dernier stade qu'a lieu la phosphorylation oxydative, c'est-à-dire que l'énergie du flux d'électrons, s'écoulant suivant le système cytochrome, s'accumule dans les liaisons macroergiques de l'ATP. Le processus débute par la formation du glucose-phosphate, produit plus actif que le glucose même. Il est le point de départ non seulement de la formation du pyruvate, mais aussi (par l'intermédiaire du cycle pentosique) de la synthèse des acides aminés: triptophane, phénylalanine et tyrosine.

La voie vers le pyruvate passe par l'aldéhyde glycérophosphaté et l'acide glycérodiphosphorique formé à partir de lui sous l'influence de NAD et de l'acide phosphorique. L'acide glycérodiphosphorique

interagit avec l'ADP se transformant en phosphoenolpyruvate et réagit encore une fois avec l'ADP en formant le pyruvate proprement dit. C'est dans ces deux réactions que se forment deux molécules d'ATP à partir d'une seule molécule de glucose au départ.

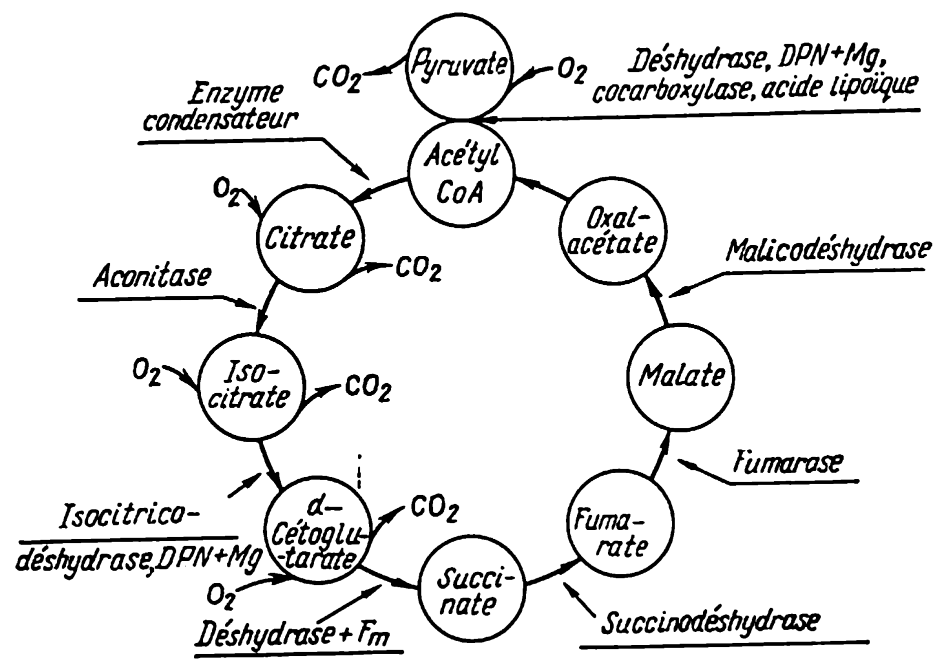


Fig. 3. Cycle de Krebs

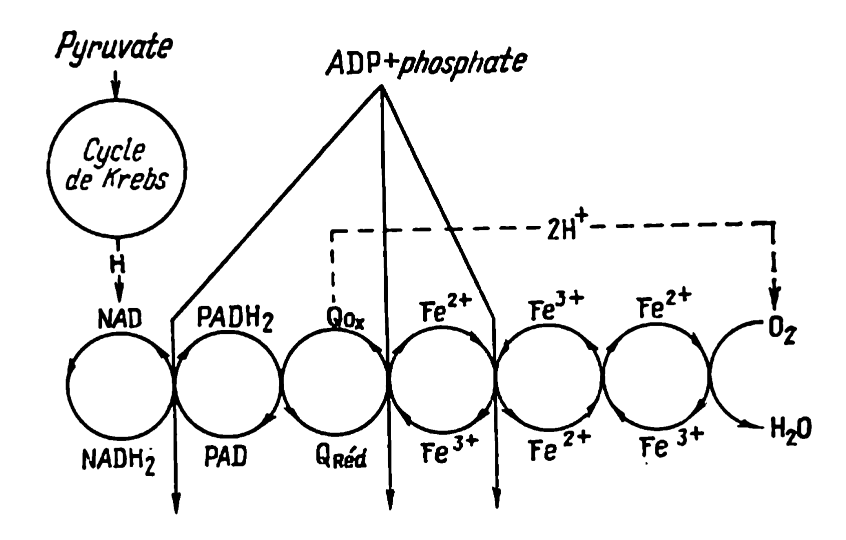


Fig. 4. Schéma du transfert d'électrons et d'hydrogène (les flèches droites indiquent les endroits où se produit la phosphorylation conjuguée)

Au moyen d'une substance très intéressante, transporteur de groupes acides, désigné CoA, le pyruvate sous forme d'acétyl CoA intervient dans le processus cyclique, cycle des acides tricarboxyliques ou cycle de Krebs (fig. 3).

Les transformations suivantes s'opèrent : l'acétyl CoA réagit avec l'oxalacétate et une molécule d'eau en formant un citrate, puis en détachant deux atomes d'hydrogène par intervention de la déshydrase, le citrate se transforme en isocitrate ; ensuite l'isocitrate, en perdant deux atomes d'hydrogène H, donne un oxalosuccinate et, enfin, en détachant CO_2, un α-cétoglutarate. Ce dernier avec CoA donne CO_2, 2H et un succinyl CoA. Le succinyl CoA se scinde en CoA et en succinate qui, après détachement de deux atomes d'hydrogène se transforme en acide fumarique (fumarate). Il se produit par la suite une perte de dioxyde de carbone : il se forme un malate qui, perdant 2H, se transforme en oxalacétate rencontrant de nouvelles molécules de pyruvate. Le cycle se referme ainsi et une de ses révolutions répond à la libération de 10 H.

Ces atomes d'hydrogène entrent dans le système NAD-NADH où ils se lient à NAD (voir fig. 4). NADH les transmet aux déshydrases flavoprotéiques, et FP se transforme en FPH_2. Enfin, l'hydrogène parvient au système cytochrome. Les cytochromes, c'est-à-dire des transporteurs ferroporphyriniques d'électrons, se transmettent mutuellement les électrons aux dépens de la transformation alternative de l'ion fer trivalent en ion divalent et inversement, les ions hydrogène restant dans le milieu environnant. Il se forme dans le système cytochrome 10 ATP, avec consommation respectivement de 10 ADP et 10 H_3PO_4. Finalement, au moyen d'un enzyme spécial, cytochrome-oxydase, les électrons se fixent à l'oxygène avec formation d'eau.

Au niveau du cétoglutarate, le cycle de Krebs donne une ramification menant au système glutamine-glutamate. Ce système est un carrefour duquel partent les voies métaboliques conduisant à la formation des acides aminés arginine et proline. Une autre ramification part au niveau de l'oxalacétate et l'aspartate intervenant plus loin dans une série de réactions menant à la synthèse de l'aspartate de lysine, de thréonine, etc.

Le glucose peut jouer le rôle de matériau originel dans d'autres chaînes de réactions enzymatiques. Ainsi, par l'intermédiaire de la formation de ribose et de ribosylphosphate il se transforme en histidine et en AMP, etc.

La conjugaison de l'oxydation et de la formation d'ATP se produit en trois points de la chaîne respiratoire et bien que le mécanisme de conjugaison ne soit pas encore entièrement élucidé, selon toutes les données il se base sur la participation de transporteurs d'électrons.

Toutes les voies possibles et connues de transformation des substances avec participation des enzymes ne sont pas épuisées de façon exhaustive par les trois lignes essentielles examinées du métabolisme : système glycolytique, cycle de Krebs et chaîne respiratoire.

Les acides aminés, produits de l'activité des enzymes protéolytiques, interviennent dans le cycle de Krebs au moyen d'enzymes du groupe des déshydrases (flavine-nucléotides) transformant les acides

aminés en acides cétoniques. Ainsi, l'acide glutamique se trouve entraîné dans le cycle au niveau de l'acide cétoglutarique. L'asparticoglutaminoférase transforme l'acide aspartique en acide oxalacétique et l'entraîne également dans le cycle.

D'autres acides aminés interviennent dans le cycle par l'intermédiaire de l'acétyl CoA. Cette substance joue un rôle important dans la préparation des graisses à l'oxydation. Les graisses, dissociées par hydrolyse sous l'influence des lipases, donnent des acides gras et de la glycérine. La glycérine forme du glycérophosphate et se transforme, dans le système glycolytique, en acide pyruvique. Le mécanisme d'oxydation des acides gras a longtemps été l'objet de controverses. Actuellement, on dispose de données obtenues par la méthode des isotopes qui permettent avec une grande certitude d'admettre un schéma très voisin de celui de Knoop, proposé par lui dès le début du XXe siècle.

Une addition substantielle au schéma de Knoop a été l'incorporation de CoA-SH et l'explication du caractère de l'action de différents enzymes. La particularité essentielle du processus est, assurément, le détachement consécutif de la molécule d'acide gras de deux enzymes bicarbonés se formant sous l'aspect d'un dérivé acétylé de CoA.

Les stocks de glycogène dans le foie servent de réserve énergétique importante de l'organisme. Le glycogène est obtenu à partir du glucose contenu dans le sang. La transformation du glucose en glycogène est une synthèse étant donné que le glycogène est une substance macromoléculaire. La chaîne des transformations commence par l'action de la glucokinase qui transporte le résidu phosphate de l'ATP sur le glucose avec formation de l'acide glucose-6-phosphorique. Sur ce corps agit l'acide uridine-triphosphorique (UTP). L'UTP se distingue de l'ATP par le fait qu'au lieu d'adénosine il contient l'uridine. L'action de l'UTP entraîne la formation d'acide pyrophosphorique et d'uridine-phosphoglucose. Ce dernier est le matériau à partir duquel se synthétise le glycogène. L'acide uridine-disphosphorique (UDP) qui se forme alors doit se retransformer en UTP pour que le cycle se répète, c'est-à-dire il doit acquérir une liaison macroergique. Cette liaison lui est fournie par ATP qui se transforme ainsi en ADP. Ce dernier peut redevenir ATP en se joignant un phosphate inorganique et en absorbant la portion d'énergie correspondante. L'énergie est obtenue aux dépens d'oxydations conjuguées à la formation d'ATP, c'est-à-dire par une phosphorylation oxydative. Par conséquent, pour transformer l'énergie d'oxydation en énergie de liaison chimique du glycogène, il est nécessaire d'accomplir deux cycles complexes.

La désagrégation du glycogène s'effectue par hydrolyse qui mène d'abord à la formation de maltose et ensuite de glucose, ou par dissociation phosphorolytique. L'hydrolyse se fait sous l'influence de l'amylase et de la maltase. La dissociation phosphorolytique se compose essentiellement des étapes suivantes.

1. Interaction du glycogène avec l'acide phosphorique conduisant à la formation de l'acide glucosophosphorique. Cette réaction, régie par les phosphorylases, est en substance analogue à l'hydrolyse, seulement au lieu d'eau c'est l'acide phosphorique qui y participe, raison pour laquelle on l'appelle phosphorolyse.

2. L'acide glucosophosphorique subit l'action de l'eau et de la phosphatase, est hydrolysé et forme l'acide phosphorique et le glucose. Tout ce mécanisme se met en marche quand il faut dépenser une certaine quantité de glucose pour utiliser l'énergie de son oxydation pour le travail musculaire, par exemple, ou pour quelques autres « frais » énergétiques de l'organisme.

Nous n'avons pas la possibilité d'exposer au complet les étapes d'une multitude d'autres transformations enzymatiques. La biosynthèse des aminoacides, dont traitent les travaux connus de A. Braunstein, se rattache à des réactions de transfert. La biosynthèse des acides aminés se fait avec participation d'enzymes du groupe du pyridoxal. Le squelette carboné des acides aminés est créé par les acides glycérophosphorique et pyruvique et autres produits de la biosynthèse des sucres. Le groupe aminé s'incorpore à la molécule soit par amination hydrogénante, soit un stade précoce de la genèse, puis il y reste, alors que la molécule se complique.

§ 2. La photosynthèse

Les processus photosynthétiques relient la chimie du cosmos à la biochimie de la Terre. Les flux de quanta résultant des violentes réactions nucléaires qui se déroulent sur le Soleil suscitent des synthèses de substances organiques dans les plantes et les microorganismes. L'énergie solaire est stockée dans les molécules de protéines, de glucides et de lipides à partir desquels les systèmes vivants construisent des structures dynamiques complexes.

La synthèse des substances organiques à partir des substances minérales a lieu dans les plantes et les bactéries photosynthétisantes à une énorme échelle: la production de la photosynthèse atteint annuellement $4 \cdot 10^{10}$ tonnes de carbone lié. Or, seule une faible partie de tout le rayonnement solaire est utilisée à la surface de la Terre. Le problème de la création de mécanismes de photosynthèse artificiels ouvre pour cette raison les plus intéressantes perspectives à la chimie de l'avenir.

Mais l'analyse du mécanisme de la photosynthèse naturelle a montré que l'appareil de photosynthèse est l'une des créations les plus subtiles, les plus compliquées de la Nature. On ne sait qu'approximativement jusqu'à présent comment se déroule la photosynthèse et beaucoup de ses étapes sont encore obscures. Les principaux stades de la photosynthèse consistent à communiquer aux électrons l'énergie de rayonnement et à utiliser l'énergie des électrons excités pour créer certaines sortes de molécules.

Du point de vue formel, l'équation générale de la photosynthèse des glucides peut s'écrire ainsi :

$$CO_2 + H-OH \rightarrow \underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle H}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}- + O_2$$

L'équation montre que le gaz carbonique se réduit jusqu'aux composés organiques tels que les glucides aux dépens de l'hydrogène et de l'eau avec dégagement d'oxygène. Lors de la formation d'un hexose, il faut pour chaque molécule de CO_2 $\Delta G \simeq 114{,}7$ kcal, c'est-à-dire que la réaction

$$6CO_2 + 6H_2O = C_6H_{12}O_6 + 6O_2$$

a $\Delta G \simeq 6 \cdot 114{,}7$ kcal $\simeq 686$ kcal. ΔH de cette réaction est égale à 672 kcal/mole, d'où $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ donne pour la variation d'entropie avec T: $T\Delta S = -14$ kcal. Comme $T > 0$, ceci signifie que $\Delta S < 0$, c'est-à-dire que la synthèse de l'hexose à partir de CO_2 et d'eau s'accompagne de la mise en ordre du système et d'une baisse de l'entropie.

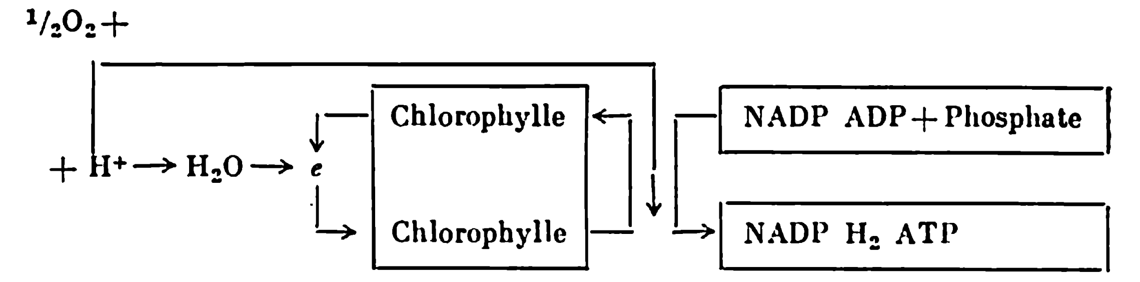
Pour décomposer une molécule d'eau dans la photosynthèse 86 kcal/mole en tout sont dépensées; la décomposition demande 57 kcal/mole. Le reste de l'énergie est dissipé sous telle ou telle forme. Or, 86 kcal correspondent à deux quanta (par mole) de lumière rouge absorbée par la chlorophylle. En outre, l'énergie lumineuse est dépensée encore pour former de l'ATP, c'est pourquoi il faut 8 à 10 quanta pour 1 molécule de O_2.

Un stade important de la photosynthèse consiste à arracher un électron à l'eau et à élever son niveau énergétique aux dépens d'un quantum de lumière. De la molécule d'eau, l'électron passe à la chlorophylle. Celle-ci, photoexcitée, joue le rôle de donneur d'électrons. Les électrons ayant perdu leur énergie excédentaire au cours des stades de la synthèse (« fatigués » selon l'expression d'un biochimiste) reviennent à la chlorophylle par les complexes porphyriniques des cytochromes. Dans ce processus, la chlorophylle intervient comme accepteur d'électrons. La parenté de structure de la chlorophylle et des cytochromes facilite le transfert d'électrons.

Ainsi, la lumière est la force motrice de ce cycle singulier des électrons.

Voyons en détail, autant que cela est possible dans un bref exposé, les mécanismes de photosynthèse. L'activité des électrons consiste, premièrement, à réduire NADP par l'hydrogène de l'eau en $NADPH_2$ et, deuxièmement, à transformer ADP et les phosphates en ATP. L'énergie d'ATP est dans la suite utilisée dans les synthèses.

Ainsi la chlorophylle participe au cycle



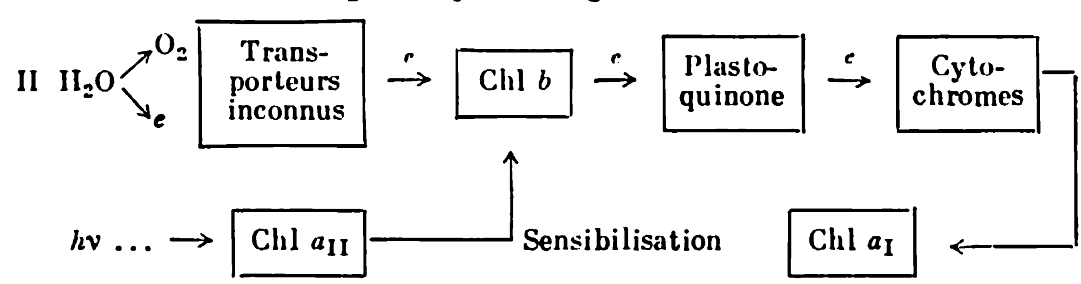
Une étude plus poussée a révélé l'existence de deux systèmes agissant avec participation de variétés de chlorophylle. L'un d'eux (I) se compose de la chlorophylle a_I et de transporteurs d'électrons dont la structure n'a pas été éclaircie (« *z* » et ferrédoxine FR). Un quantum de lumière tombant sur la molécule de chlorophylle a_I l'excite et provoque le transfert d'un électron suivant la chaîne:

$$\text{I Chl } a_I \xrightarrow{h\nu} \text{Chl } a_I^* \xrightarrow{e} \boxed{z} \xrightarrow{e} \boxed{\text{FR}} \xrightarrow{e} \boxed{\text{NADP}}$$

c'est-à-dire de la chlorophylle excitée en passant par *z* et FR à NADP.

Le deuxième système (II) comprend des transporteurs inconnus qui transmettent l'électron de l'eau à la chlorophylle *b*. Ce processus est sensibilisé par la chlorophylle a_{II} qui, absorbant un quantum de lumière, passe à l'état triplet. C'est à ce moment précis que l'énergie de la lumière * est consommée pour arracher un électron à l'eau et que l'énergie de l'électron croît. Puis l'électron commence son périple de la chlorophylle *b* au dérivé de la benzoquinone, la plastoquinone, puis aux cytochromes (*b* et *f*) et, finalement, à la chlorophylle a_I, réunissant ainsi les systèmes I et II.

Pour résultat, d'une part, la chlorophylle a_I cède des électrons à NADP, de l'autre, elle en reçoit du système II, autrement dit de l'eau. ATP résulte de différents processus dont un est important, la phosphorylation acyclique, c'est-à-dire la formation simultanée d'ATP et de $NADPH_2$. L'équation globale est:



$$2NADP + 2H_2O + 2ADP + 2H_3PO_4 = 2NADPH_2 + O_2 + 2ATP$$

L'endroit où se forme ATP se trouve apparemment là où l'électron passe du système des cytochromes à la chlorophylle.

* λ_{max} pour le système I est égale à 695 mμ, pour le système II, à 650 et 670 mμ.

Dès lors, disposant d'un donneur d'hydrogène $NADPH_2$ et de l'énergie accumulée dans ATP, on peut réaliser la synthèse des substances organiques (stade sombre) à partir de CO_2. Les synthèses sont également cycliques et rattachées à l'action du ribulosephosphate.

Le dioxyde de carbone se combine au ribulosediphosphate (RDP) d'après l'équation

$$
\begin{array}{r}
CH_2-OPO_3\\
|\\
CO\\
|\\
H-COH\\
|\\
CO_2+H-C-OH\\
|\\
CH_2-OPO_3\\
RDP
\end{array}
\longrightarrow
\begin{array}{c}
CH_2-OPO_3^{2-}\\
|\\
O=C-C-OH\\
|\quad|\\
-O\quad C=O\\
|\\
H-C-OH\\
|\\
CH_2-OPO_3^{2-}
\end{array}
\longrightarrow
$$

$$
\longrightarrow
\begin{array}{c}
HO-C=O\\
|\\
H-C-OH\\
|\\
H-C-H\\
|\\
O\\
|\\
PO_3H_2\\
AGP
\end{array}
+
\begin{array}{c}
HO-C=O\\
|\\
H-C-OH\\
|\\
H-C-H\\
|\\
O\\
|\\
PO_3H_2\\
AGP
\end{array}
$$

L'acide glycérophosphorique obtenu (AGP) est réduit par l'hydrogène donné par $NADPH_2$ en aldéhyde glycérophosphorique (AldGP) ; ATP intervient dans la réaction en fournissant de l'énergie et en se décomposant en phosphate et en ADP.

Le sort d'AldGP est très intéressant. Cette substance se transforme partiellement en glucides (et autres corps) qui sont produits par la photosynthèse et partiellement elle est utilisée pour construire la molécule de ribulosephosphate qui intervient à nouveau dans la réaction avec le dioxyde de carbone.

Apparemment, la construction d'une molécule de glucose à partir d'aldéhyde glycérophosphorique

$$
\begin{array}{c}
CHO\\
|\\
H-C-OH\\
|\\
CH_2\\
|\\
O-PO_3H_2
\end{array}
$$

se déroule de façon qu'on obtienne d'abord un fructose diphosphate (action d'ATP), puis un fructose-6-phosphate se transformant en glucose-6-phosphate (action de l'isomérase). Cette substance détache le résidu d'acide phosphorique et donne le glucose. L'acide phosphorique est de nouveau entraîné dans le cycle ribulosique sous forme d'ATP.

Les glucides ne sont pas les seuls résultats de la photosynthèse. L'acide glycérophosphorique donne par amination des acides aminés (le groupe phosphate est détaché) ; les glucides et les acides glycérophosphoriques sont utilisés dans la synthèse des lipides.

La photosynthèse exigeant une succession de réactions aussi compliquée est en rapport avec une organisation structurale complexe. Dans les végétaux, l'appareil de la photosynthèse est disposé dans les chloroplastes, particules de dimension de l'ordre de 5 μ. Les chloroplastes renferment les molécules de chlorophylle et autres pigments nécessaires aux réactions photosynthétiques. 0,1 % seulement de toutes les molécules participent aux transformations photochimiques. Les autres (il peut y en avoir plus de mille) absorbent l'énergie lumineuse et la transmettent à celle qui, en fin de compte, donne un électron au système enzymatique. Une cadence régulière de la photosynthèse est ainsi obtenue : même si le quantum ne tombe pas dans la molécule de chlorophylle rattachée à l'appareil enzymatique, son énergie parviendra quand même au point requis. Les groupes de molécules de chlorophylle des chloroplastes agissant de la façon indiquée sont appelés unité photosynthétique.

Le rendement de la photosynthèse en conditions optimales est égal environ à 28 % (8 quanta par molécule de CO_2 ; l'énergie d'un quantum est 50 kcal/einstein) ; cette valeur élevée est loin d'être toujours atteinte et dans les conditions ordinaires elle peut être 8 à 10 fois moins grande.

Chaque année, à la surface du globe, les molécules de chlorophylle stockent environ $4 \cdot 10^{20}$ kcal d'énergie solaire sous forme de produits de la photosynthèse. 2 % seulement de cette production sont utilisés pour la nourriture de l'homme et des animaux.

L'énergie saisie et stockée en une année par les innombrables appareils de photosynthèse des végétaux et des microorganismes à partir de flux de rayons solaires dépasse de plus de 10 fois les besoins annuels de l'humanité. Si l'on pouvait créer, sur une plus large échelle, des installations de photosynthèse artificielle, l'homme obtiendrait des sources d'énergie aussi importantes et d'un moins dangereux que les réacteurs atomiques.

CHAPITRE VII

LES MÉCANISMES DE COMMANDE CODÉE SUPÉRIEURE

§ 1. Importance de la nature des liaisons

Quelles sont, parmi les diverses formes de liaison agissant dans les systèmes biologiques, celles que l'on peut considérer comme les plus perfectionnées? La régulation hormonale dans les organismes pluricellulaires, la régulation au moyen de substances actives déterminées dans des populations entières telle que la régulation et la liaison par la substance secrétée par la reine des abeilles, la liaison par des gestes (danses des abeilles), par la lumière (vers luisants, poissons et mollusques phosphorescents), par l'ultra-son (poissons, chauves-souris, certains insectes), etc. Il est difficile de répondre à cette question, mais si l'on considère l'évolution dans la Nature vivante comme un mouvement vers des formes plus perfectionnées (dans le sens de la stabilité de la vie), il faut reconnaître que la meilleure sera la liaison que l'on peut réaliser aux échelons supérieurs de l'organisation et à partir « d'autres matériaux ». C'est pourquoi le développement du système nerveux représente un pas énorme dans la voie de l'amélioration des formes de liaison. En effet, la particularité typique de l'activité du nerf est, comme on sait, le principe du « tout ou rien ». Si l'on excite un nerf d'une façon ou d'une autre: en étirant un muscle, en faisant agir de l'acide ou un courant faible sur lui, etc., tant que l'excitation n'a pas atteint un seuil déterminé, il ne se passe rien, mais dès que cette valeur est atteinte, le nerf se met à envoyer des impulsions électriques d'une fréquence constante. Le renforcement de l'irritation ne modifie pas le type de la réaction, la fréquence des impulsions augmente seulement.

Le nerf est un mécanisme codant uniformément les actions exercées par le milieu: l'augmentation de la partie paramétrique de l'action signifie une modification du code (changement de fréquence). Une telle réaction rappelle la relation entre le code et le paramètre dans les systèmes atomiques où une plus grande valeur du quantum émis signifie une fréquence élevée des oscillations.

Plus intéressante encore est l'analogie de cette réaction avec les contacts créés par la volonté consciente et la raison de l'homme, quand son intelligence a atteint un degré de développement élevé. Est-ce que le codage de l'information des communications télégraphiques et téléphoniques n'a pas d'analogie avec la transmission des signaux de l'excitation nerveuse? L'alphabet Morse, les sons articulés du langage, les mots imprimés sur la bande du télétype ne

sont-ils pas un codage destiné ordinairement à commander des processus paramétriques quelconques? La liaison à l'aide d'autres moyens, par des substances agissant sur l'odorat en faible concentration par exemple, n'a pas obtenu dans l'évolution une importance aussi universelle. Fait intéressant, les codes acoustiques se sont développés en formant le langage articulé, bien que chez certaines éthnies africaines il existe une langue du sifflement dans laquelle le codage est obtenu en faisant varier la hauteur et la durée du son. Ces formes de liaison sont représentées à l'échelon technique par la liaison radio ou par câble et constituent dans l'ensemble ce qu'on pourrait appeler le « système nerveux de la société ».

Ces formes de liaison qui se répètent à l'échelon supérieur peuvent être reconnues les plus parfaites.

Les relations entre les systèmes vivants et le monde environnant reposent sur la reproduction des fonctions qui dépendent le moins possible de la matière dont est faite la partie active de l'organisme. Ce sont elles qui ont donné la préférence au développement des vaisseaux pouvant être préparés à partir des protéines des parties sustentatrices (squelette), des enveloppes protectrices, des moyens de locomotion, des mécanismes de coordination, etc. Parmi tout ceci, la liaison représente la partie codée de l'action sous sa forme la plus pure (le fonctionnement des liaisons mêmes est toujours conjugué avec de petites pertes paramétriques) et c'est pourquoi les différentes liaisons ont reçu un si large développement. Ce qui est en jonction rigide avec une substance quelconque n'a pas de chance de résister à la concurrence des moyens pour lesquels le choix du matériau est assez varié.

L'emploi de dispositifs dépendant peu de la matière s'observe si clairement tout au long de la morphogénèse qu'il n'y a rien d'inattendu dans les tentatives faites par l'homme pour reproduire à partir de métal et de semi-conducteurs non seulement les pièces travaillantes du squelette et des muscles, mais son propre cerveau. Nous laissons au goût de chacun de décider si la multiplication des robots et des machines pensantes sera le stade suivant de la morphogénèse.

§ 2. La structure de la cellule nerveuse

La cellule nerveuse ou neurone est caractérisée par la présence de petits prolongements appelés dendrites et d'une fibre très longue appelée axone. Par rapport aux dimensions de la cellule même, la longueur de l'axone peut paraître énorme. Elle atteint parfois un mètre, alors que la cellule même (son corps) a un diamètre de quelques centièmes de centimètre.

Une si grande différence entre les dimensions de la cellule et de son axone est le propre des voies nerveuses conductrices qui mènent des parties éloignées de l'organisme au cerveau; dans le cerveau même, les axones ont moins d'un millimètre.

L'axone de chaque cellule est relié par ses ramifications terminales aux dendrites d'un autre neurone (synapse). Entre les côtés de la membrane constituant l'enveloppe du corps du neurone il existe une différence de potentiel.

Le signal parvenant de neurones voisins à un neurone intercalaire fait baisser ce potentiel (de 70 à 60 mV environ). Quand la chute de potentiel atteint la base de l'axone, la perméabilité de sa membrane se modifie fortement. Les ions potassium sortent alors des parties intérieures de l'axone, tandis que les ions sodium se meuvent du milieu extérieur dans l'axone. La différence de potentiel varie alors considérablement : au lieu de —70 mV elle prend une valeur légèrement positive. Le déplacement des ions qui s'ensuit a pour conséquence que le domaine voisin se dépolarise, alors que le domaine initial rétablit son état antérieur en quelques millisecondes. La zone de dépolarisation se déplace le long de l'axone à une vitesse qui dépend de plusieurs facteurs, en particulier du diamètre même de l'axone (les gros axones conduisent les influx plus rapidement que les fins) ; la vitesse varie entre 1 et 100 m/s.

L'intensité du signal ne décroît pas au cours de son mouvement le long de l'axone, mais, bien entendu, le code est maintenu et préservé d'effets purement entropiques (dissipation d'énergie indispensable à la transmission) par des « accumulateurs » biologiques habituels d'énergie.

La chose ne se passe pourtant pas sans codage chimique. Entre le dendrite et l'axone il y a dans la synapse un intervalle (environ 200 Å) ; l'influx qui a parcouru l'axone provoque en cette zone la sécrétion d'acétylcholine. Celle-ci, agissant sur le dendrite du neurone voisin, abaisse le potentiel de la membrane et, par conséquent, un influx apparaît dans l'axone de ce neurone. L'acétylcholinestérase, en détruisant l'acétylcholine, fait immédiatement cesser le contact chimique aussitôt que l'influx a traversé la synapse. Si l'influx ayant passé par la synapse et exercé une action chimique sur le dendrite est trop faible, il ne provoque qu'une dépolarisation insignifiante dans la cellule qui le reçoit. Mais comme chaque neurone est connecté par ses dendrites avec plusieurs voisins, la réception simultanée de plusieurs signaux faibles peut entraîner l'apparition d'une forte dépolarisation globale et générer un influx dans l'axone quittant le neurone.

Avec de faibles signaux, les dépolarisations ne se produiront pas aussitôt ; les influx naissant à la base de l'axone seront séparés les uns des autres par de plus longs intervalles, c'est-à-dire que de faibles excitations généreront des influx basse fréquence et de fortes excitations, des influx haute fréquence. Dans les organismes, toute excitation est transmise par les voies constituées d'une multitude de neurones, ce qui rend la liaison plus faible et ouvre des possibilités de régulation du fonctionnement des organes quand varie l'intensité des signaux d'excitation. On connaît des types de neurones qui atténuent les signaux provenant d'autres neurones (neurones inhibi-

teurs), et un neurone donné reçoit, en fait, des signaux excitants et inhibants. Un neurone est activé quand la somme des uns et des autres dépasse son seuil d'excitation. Il s'agissait jusqu'à présent de neurones intercalaires jouant le rôle de transmetteurs de l'excitation nerveuse. Les neurones se trouvant aux extrémités afférentes de la chaîne nerveuse sont également très intéressants (récepteurs et effecteurs). Les récepteurs captent les excitations de différents types; cela peut-être une excitation chimique ou mécanique (pression, contact, température, électricité, etc.). Toutes les sortes d'irritations sont transmises au système nerveux central sous la forme d'impulsions électriques, exemple classique de codage biologique montrant nettement l'analogie entre les fonctions des calculateurs électroniques et celles qui sont apparues d'elles-mêmes au cours de la longue évolution des systèmes dynamiques.

Il importe de remarquer que la transformation d'actions paramétriques de toutes sortes en une succession déterminée d'influx, c'est-à-dire en un code, n'est possible qu'avec le maintien d'une organisation complexe, mais, en même temps, la fixité de l'organisation est assurée pour le mieux par l'activité de codeurs. Nous avons affaire ici à la même loi; la forme de la commande des relations entre le système biologique et le monde extérieur répondant au développement du réseau nerveux s'est avérée le mieux appropriée. Désirant accéder à une étude rapide de la Nature, l'homme a construit des machines électroniques, c'est-à-dire des mécanismes agissant suivant les mêmes principes que son propre cerveau. Les fonctions ne dépendant pas des matériaux se sont avérées ici également les moyens les plus avantageux pour former des codes supérieurs permettant si sûrement et si fructueusement de commander les forces de la Nature. Les neurones récepteurs du toucher et de la pression (corpuscules de Meissner et de Paccini) sont construits de sorte que la déformation mécanique de la terminaison des axones modifie le potentiel et fait naître une série d'impulsions dans l'axone [19].

Les excitants chimiques génèrent également des signaux électriques, la réception des signaux lumineux par les cellules de la rétine est liée à l'action exercée sur les neurones par les produits d'une réaction photochimique qui se forment après que les quanta de lumière ont été absorbés par un corps chimiquement actif. Les neurones permettent de s'orienter dans le milieu ambiant non seulement au moyen de dispositifs mécaniques ou optiques. Les plus petites fluctuations du champ électrique dans le milieu aqueux sont fixées par les neurones disposés dans la peau des poissons. L'interaction de ces fluctuations avec les impulsions électriques des neurones permet de choisir la bonne direction du mouvement: le poisson « sent » le milieu de tout son corps. Les signaux des neurones tâtent l'espace environnant.

Il en est presque ainsi en ce qui concerne les signaux ultra-sonores que la chauve-souris émet au moyen d'un organe spécial. D'après l'intervalle de temps séparant l'émission du signal et la réception

du signal réfléchi cet animal se rend compte de la distance qui le sépare de l'objet réfléchissant le signal et s'oriente ainsi correctement dans l'espace ; dans ce cas également la transmission et la réception des signaux se fait au moyen de neurones. Il est probablement difficile d'imaginer quelque chose de plus souple et de plus parfait que le système de codage des actions exercées par le milieu au moyen d'influx nerveux.

Les causes pour lesquelles l'évolution des organismes inférieurs aux supérieurs s'est faite dans le sens du développement de systèmes de neurones sont probablement que, d'une part, les variations des états électroniques caractérisent le plus les réactions chimiques et, donc, les processus primaires dans les structures dynamiques et que, d'autre part, les paramètres électriques des structures biologiques sont très sensibles à toutes les influences thermiques, mécaniques ou n'importe quelles autres. Quand l'évolution eut créé une grande diversité de structures macromoléculaires, chacune d'elles possédait une gamme de propriétés déterminée. Certaines étaient particulièrement sensibles aux facteurs extérieurs. La propriété la plus sensible s'est avérée l'état électrique des membranes du type décrit plus haut. Si les membranes étaient autrement, elles n'auraient pu assurer un apport aussi efficace dans le domaine du codage et probablement qu'elles auraient finalement été détruites. Dès que, dans un milieu, sont apparus des systèmes capables de transformer n'importe quel processus survenant dans ce milieu en un seul et même type de code et de réaliser, en accord avec le signal codé, des mesures pour maintenir leur fixité, ces systèmes sont devenus presque invulnérables pour les facteurs anarchiques. Le dispositif même du réseau nerveux de neurones inhibiteurs et amplificateurs représente un moyen d'éliminer les actions extérieures chaotiques et fortuites. Le réseau nerveux ne réagira que si les signaux d'un excitant donné atteignent un certain niveau et permettent à l'organisme tout entier de déterminer la signification relative du signal. En même temps, des actions systématiques s'imposent à l'organisme et suscitent en lui le fonctionnement de systèmes codifiants supérieurs. Ce sont l'alternance du jour et de la nuit, les fluctuations de l'activité solaire, les variations de température du milieu, etc.

Intéressante est la question de l'importance du moment où l'évolution du système a provoqué l'apparition d'un code universel dans lequel différentes excitations émanant du milieu extérieur provoquent des séries d'influx de même nature [21, 22].

Supposons qu'il n'en soit pas ainsi et que chaque sorte d'impulsion provenant du milieu, c'est-à-dire un code de telle ou telle nature, suscite également dans l'organisme une réponse d'une nature spécifique quelconque. L'organisme devrait alors avoir pour la commande, c'est-à-dire pour un comportement dirigé vers un but par rapport au monde environnant, un système quelconque de traduction de codes d'une certaine sorte en codes d'une autre sorte. C'est ce qui s'est produit en fait; un seul des codes est devenu intermédiaire

parmi les autres et a acquis des avantages qui ont permis à la Nature de concentrer dans les récepteurs périphériques les traductions des autres codes dans sa langue universelle et de développer le système des cellules nerveuses jusqu'au niveau de l'appareil de commande central.

Du point de vue de la théorie statistique, l'évolution de la fonction de distribution a acquis une signification particulière dans les systèmes où la vie est apparue et où les processus codés sont devenus prépondérants. Dans les structures dynamiques, les fonctions de distribution perturbées peuvent être entretenues par des flux, c'est-à-dire par un système de forces quelconques.

L'étude des particularités du code universel du système nerveux montre que les perturbations dans les fonctions non équilibrées sont également rigoureusement limitées, un exemple en est la propagation de l'influx nerveux suivie du rétablissement de la répartition des potentiels. La théorie statistique ne peut prévoir un tel revirement des événements, car, dans sa forme générale et indéterminée, elle est capable de décrire les liaisons à la base de l'existence des organisations dynamiques.

Une fois adapté à ces codes, l'organisme manifeste toutefois une tendance au développement de facultés de commander des relations créées dans les conditions d'une stabilité maximale. Or, cela est obtenu une fois de plus par perfectionnement de l'activité du système codifiant universel: réseau nerveux et cerveau. L'appareil nerveux a fourni les meilleures conditions de séparation de la partie paramétrique et de la partie codée du système, et il est probable que l'évolution suivant ce type soit pratiquement illimitée. S'il avait été possible de former des structures aussi sensibles aux variations des facteurs extérieurs, mais y répondant par des variations de champ magnétique par exemple, le développement de la vie aurait dépendu de la transmission de signaux magnétiques codés et de leur retransformation en impulsions mécaniques (principalement). Mais c'est justement ce qui est difficile, étant donné qu'entre les processus chimiques et magnétiques il n'y a pas de lien capital, comme entre les processus électroniques et chimiques.

C'est pourquoi, bien que l'influence des champs magnétiques sur l'organisme soit incontestable, le mode de codage universel consiste pourtant à transformer toutes les actions extérieures en impulsions électriques.

§ 3. Le cerveau

L'existence de voies nerveuses ne garantit pas au système la stabilité, aussi parfaites que soient les propriétés des neurones. La protection contre les actions destructrices extérieures et, en partie, inférieures est obtenue par le fonctionnement d'un système de rétroaction. La structure générale sans mécanisme stable est alors parfaitement analogue à celle examinée dans la théorie des systèmes physiques [20]. Un certain signal d'entrée est capté par des neurones

récepteurs appropriés, il s'achemine vers le cerveau par les voies afférentes et fait naître des influx dans les voies efférentes, partant du cerveau vers les divers organes. Ceux-ci reçoivent des ordres d'actions que nous appelons rationnelles si elles éliminent un danger éventuel de désorganisation du système tout entier. Ce que l'on désigne par le vocable « nerf » est un faisceau de fibres nerveuses. Différents nerfs venant de tels ou tels points de l'organisme, pénètrent dans la moelle épinière renfermant plusieurs millions de fibres *.

C'est dans la moelle épinière que s'accomplit la connexion entre les neurones moteurs et sensoriels et que se forme l'arc réflexe. Le signal des neurones sensoriels (organes des sens) excite, dans les réflexes inconditionnés, l'activité du neurone moteur sans participation du cerveau. Les fibres de neurones afférents analogues sont également réunis dans la moelle épinière, grâce à quoi la moelle peut remplir l'importante fonction de préparer l'information pour le cerveau. Environ 50 % de toutes les fibres médullaires portent une information au cerveau et un même pourcentage de fibres transmettant les signaux émanant du cerveau.

Les grands hémisphères, le cervelet, le tronc cérébral sont les principales parties du cerveau. L'écorce cérébrale couverte de circonvolutions est formée par la matière grise représentant une énorme agglomération de neurones de petites dimensions, munis d'un nombre important de dendrites, ainsi que de cellules assurant la bonne marche du métabolisme. La matière blanche est située plus profondément et est composée d'axones. Les deux moitiés du cerveau sont réunies par le corps calleux, épais faisceau d'axones, renfermant non moins de trois cents millions de fibres. Chaque organe muni de récepteurs envoie des impulsions en des points déterminés du cerveau. On peut indiquer exactement les zones ayant la commande de la vue, de l'olfaction, de l'ouïe, de la motricité des différentes parties du corps. Les terminaisons des voies nerveuses sont réparties en différents endroits, c'est-à-dire en différentes parties constituantes du cerveau même. Pour les fonctions motrices par exemple, le cervelet est important, car avec la zone corticale motrice il contrôle la coordination des mouvements du corps.

Un fait extrêmement intéressant est que les parties périphériques du système nerveux participent à un traitement de l'information qui rend celle-ci plus commode pour le cerveau. Ainsi, dans le système des neurones, de petites excitations se nivellent pour former une certaine moyenne ; il existe des systèmes récepteurs donnant la représentation non seulement du déplacement de tel ou tel organe, mais aussi de la vitesse de ce déplacement dans les organes de la vue. L'information subit une importante élaboration qui diffère chez les

* Les fibres nerveuses sont souvent entourées d'une enveloppe myélinique. Sa destination est l'isolation électrique de la fibre et l'exclusion de courts-circuits entre des fibres parallèles voisines.

animaux situés à différents échelons de l'évolution. Les potentialités inouïes de ce système comportant plus de 10 milliards de cellules sont déterminées par la faculté de coder des groupes complexes de signaux parvenant du monde extérieur, c'est-à-dire de créer des codes de codes. C'est, en effet, l'aspiration à connaître le monde et à exprimer ses « lois » par des formules lapidaires et des équations symboliques qui manifeste la tendance générale de l'évolution vers un développement de systèmes codifiant les codes et incluant une multitude de programmes divers nécessaires pour la commande. De tels systèmes sont très stables. Des flux monstrueux de valeurs paramétriques: ouragans, inondations, éruptions de volcans et tremblements de terre, ne sont pas en état d'arrêter l'activité de petites formations géleuses. Les porteurs de ces masses de substances organiques fragiles et sans résistance prétendent régir les forces inférieurement organisées dans toute leur puissance; or, ces forces sont capables de les détruire, et pourtant ce sont eux qui, dans la lutte, gagnent des positions sûres.

En effet, les organismes ne codifient pas seulement les codes, ils possèdent encore une mémoire. Le codage des codes se fait de façon que les signaux du monde extérieur s'impriment dans le cerveau sous forme d'une sorte d'instruction: « que faire pour obtenir les conséquences voulues »; ceci donne une garantie de stabilité dans des situations inattendues.

Enfin, il arrive un moment dans le développement de ce système codé où il projette dans le système de neurones de matière grise les résultats d'observations sur lui-même et se met à chercher dans les lois de la Nature celles qui prévoient sa propre apparition.

BIBLIOGRAPHIE

1. PRIGOGINE I., WIAME J. M. *Experientia* (Suisse), 1946, 2, 11.
2. QUASTLER H. The emergence of biological organization. New Haven-London, 1964.
3. The origins of prebiological systems and their molecular matrices. New York, 1965.
4. Horizons in biochemistry. Ed. by M. Kasha, B. Pullman, New York, 1962.
5. OPARINE A. L'origine et l'évolution de la vie. Editions de Moscou, 1967.
6. PULLMAN A., PULLMAN B. Quantum biochemistry. Wiley, New York, 1963.
7. МЕДВЕДЕВ Ю. Молекулярно-генетические механизмы развития (*Mécanismes moléculaires et génétiques de l'évolution*). M., 1968.
8. WEBB Y. L. Enzyme and metabolic inhibitors. New York-London, 1963.
9. НИКОЛАЕВ Л. *ЖФХ* (*Revue de chimie physique*), 1968, 10.
10. KOSHLAND D. *Adv. Enzymol.*, 1960, 22.
11. GREEN D., GOLDBERGER P. Molecular, insights into the living process. London, 1967.
12. Ферменты (Enzymes, recueil d'articles). M., 1964.
13. Structure and bonding. Ed. by C. Jørgensen. Berlin, 1967.
14. ПОЛТОРАК О., ЧУХРАЙ Е. Физико-химические основы ферментативного катализа (*Principes physico-chimiques de la catalyse enzymatique*). M., 1971.

15. Cellular regulatory mechanisms. New York, 1961.
16. The interpretation of ultrastructural. Ed. by R.J. Harris. New York-London, 1962.
17. ROBERTSON I. D. *Intracell. Transp.*, 1966, 1.
18. WATSON J. D. Molecular biology of the gene. New York, 1970.
19. WOOLDRIDGE D. E. The machinery of the brain. New York, 1963.
20. ASHBY W. E. Design for a brain. Wiley, New York, 1952.
21. EHRLICH P., HOLM R. The process of evolution. New York, 1963.
22. GROBSTEIN C. The strategy of life. London, 1965.

CONCLUSION

1. Il est toujours risqué de dégager des parties quelconques privées des formes de la vie de systèmes réels renfermant des organismes vivants, et d'examiner les lois de ces parties ainsi séparées, car le chercheur peut facilement admettre, dans le but d'idéaliser les choses, des conditions rendant le système inapte à la biogénèse, bien qu'en fait la biogénèse y ait lieu. Les procédés d'isolement des systèmes en thermodynamique et la définition de l'état d'un système en assignant les fonctions d'état en sont un exemple. Tout ceci a pour conséquence qu'il est impossible de prévoir l'apparition de la vie dans un système ouvert complexe. Le mérite incontestable d'une théorie simplifiant les choses est seulement qu'elle n'interdit pas la genèse de la vie et qu'elle la rattache avec raison aux phénomènes de la conjugaison qu'elle est également incapable de prévoir.

2. Dans le système où est née la vie, agissent des lois générales qui se manifestent non seulement à l'échelon biologique, mais aussi au niveau des processus physico-chimiques simples.

3. Pour analyser ces lois générales, il convient d'examiner des systèmes ouverts et de voir comment y apparaissent des structures dynamiques. Il est très important que les conditions imposées au système ne soient pas entièrement arbitraires. Autrement, les lois cherchées pourraient passer inaperçues.

4. En considérant l'interaction milieu-système, nous distinguons dans chaque action une partie codée et une partie paramétrique. Ainsi, le système peut absorber l'énergie du milieu si ce dernier agit sur lui par des ondes électromagnétiques. L'énergie absorbée par le système représentera la partie paramétrique et la fréquence d'émission, la partie codée. Dans le cas donné, le code est la suite de la variation des vecteurs champ électromagnétique. L'énergie peut encore être transmise au système par une action chimique des molécules du milieu sur les molécules du système. Dans ce cas, le code a dans une grande mesure un caractère spatial; ce qui importe pour la réaction, c'est l'existence d'une concordance géométrique entre les molécules du système et celle du milieu.

Si ces conditions ne sont pas respectées, c'est-à-dire si le système absorbe une radiation de n'importe quelle longueur d'onde ou réagit indépendamment des facteurs géométriques, par exemple, nous pouvons estimer avoir devant nous un système primitif et d'organi-

sation inférieure. C'est pourquoi, plus le niveau d'organisation est élevé, plus est complet le contrôle exercé par les facteurs codés sur la partie paramétrique des processus.

5. Dans un intervalle déterminé de changement des variables physiques les parties de n'importe quelles actions physico-chimiques se subordonnent des flux paramétriques. L'évolution suit la direction du développement de relations codées entre le milieu et un système dynamique et celle de la limitation des relations paramétriques. Le système biologique est une des dernières étapes connues du développement de l'isolement paramétrique du système.

6. La complication de la structure des molécules formant un système dynamique a une importance particulière et elle se consolide si elle offre la possibilité d'édifier de nouveaux codes sur des propriétés du système formé que ne possèdent pas les systèmes constituants primitifs.

Les codes formés favorisent la stabilisation du système au cas où, avec leur aise, des rétroactions s'établiraient et où l'appareil de régulation ainsi constitué pourrait se répéter à un niveau plus élevé dans la marche ultérieure de l'évolution. Ainsi, la faculté de se déformer qui joua un rôle si important dans la genèse de centres actifs dans les enzymes à partir de molécules protéiques polypeptidiques joue de nouveau un rôle capital quand il s'agit de la contraction musculaire ; la faculté de transférer des électrons se manifeste déjà dans les oxydo-réductions simples, mais elle a lieu à un niveau plus élevé dans la chaîne rattachant NAD, les flavoprotéides et les cytochromes ; une légère variation du processus de transfert dans laquelle la particule transportée est un ion se trouve à la base du fonctionnement du réseau nerveux ; le développement ultérieur du principe du transfert de l'impulsion électrique sera alors le fondement des acquisitions de l'électronique. Ainsi, le processus de commande codé doit être le moins possible rattaché à la nature des substances dont il régit les processus paramétriques et dépendre le moins possible de leur nature chimique. Le codage de processus simples au moyen de codes érigés sur de nouvelles propriétés apparues avec la complication du système permet de codifier le code et mène, en fin de compte, à des codes aussi éloignés du niveau moléculaire que le langage et l'écriture.

Dans les systèmes biologiques le développement du système nerveux et du cerveau a signifié l'apparition d'une commande codée plus élevée et d'une plus grande puissance capable, en réglant les relations organisme-milieu, de modifier le milieu par élargissement du domaine de la régulation des processus paramétriques loin au-delà du système biologique proprement dit. Ainsi, dans le système où naît la vie un processus conduisant à la prépondérance des mécanismes codés et à la division du système en parties non organisée et supérieurement organisée est inévitable. Ce processus, suivant les conditions, peut s'interrompre aux stades précoces ou, au contraire, acquérir une tendance au développement continu.

La tendance des systèmes biologiques à l'extension accroît l'importance des lois régissant les relations organisme-milieu, c'est-à-dire des lois codées exprimées par des fonctions discontinues. On peut donc rattacher l'origine de la vie à un changement des formes d'expression des lois naturelles — à l'augmentation du rôle des fonctions discontinues par rapport aux fonctions continues.

Quelle longue voie prodigieuse a suivi l'évolution des systèmes dynamiques depuis les macromolécules aptes à la réplication et des molécules protéiques jusqu'au cerveau disposant de codes sous formes de notations d'équations, de tableaux de données et de lois lui attribuant un immense pouvoir sur tout ce qui est commandé par des codes primitifs ou pas commandé du tout. Est-ce que l'élévation du rang et du rôle des codes de plus en plus universels, de plus en plus éloignés de leur base moléculaire originelle suivra la voie de l'augmentation de la « charge informationnelle » des expressions des lois ou peut-être l'humanité préférera-t-elle créer des « machines pensantes » qui assumeront la charge d'un perfectionnement intellectuel ultérieur? Qui le sait? Toutefois, l'auteur est enclin à considérer plus probable la première voie de développement, simplement parce qu'elle s'est assez bien recommandée tout au long de milliards d'années.

TABLE DES MATIÈRES

